

**Untersuchungen  
über Bedeutung und Grenzen  
der Cholinesterasebestimmung  
im Serum**

von  
**Rainer Ansorg**  
—  
aus  
**Coburg**

1960







Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41548619\\_0026](https://archive.org/details/IA41548619_0026)

Aus der Medizinischen Klinik  
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg  
(Direktor: Professor Dr. med. L. Demling)

---

# **Untersuchungen über Bedeutung und Grenzen der Cholinesterasebestimmung im Serum**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt  
von  
**Rainer Ansorg**  
aus  
Coburg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät  
der Universität Erlangen-Nürnberg

Untersuchungen  
über Bedeutung und Grenzen  
der Cholesterinbestimmung  
im Serum

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
des hohen Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. med. E. Wetterer

Referent: Prof. Dr. med. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 25.3.1968

Herrn Prof. Dr. med. L. Demling danke ich für die Themastellung und für die Übernahme des Referates.

Herrn Chefarzt Dr. med. H. Wüst bin ich für vielfältige Anregungen und stets gewährten Rat zu Dank verpflichtet.



# INHALTSVERZEICHNIS

|                                                                                                                                              |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| A. EINLEITUNG .....                                                                                                                          | 1   |
| B. METHODIK .....                                                                                                                            | 12  |
| I. Acholest-Test .....                                                                                                                       | 12  |
| II. Merckotest-Cholinesterase .....                                                                                                          | 14  |
| III. Photometrische Methode nach HESTRIN in der<br>Modifikation von DE LA HUERGA, YESINICK u. POPPER                                         | 116 |
| 6. ERGEBNISSE .....                                                                                                                          | 20  |
| I. Methodische Untersuchungen .....                                                                                                          | 20  |
| 1. Temperaturabhängigkeit der Testpapiermethode<br>Merckotest-Cholinesterase .....                                                           | 20  |
| 2. Bestimmung der methodischen Streubreiten .....                                                                                            | 24  |
| 3. Ermittlung der subjektiven Fehlerbreite .....                                                                                             | 25  |
| 4. Abhängigkeit der Farbänderung des Testpapiers<br>Merckotest-Cholinesterase von der Inkubationszeit .                                      | 27  |
| 5. Vergleichende Messung der SCHE-Aktivität mit<br>Acholest, Merckotest-Cholinesterase und der<br>photometrischen Methode nach HESTRIN ..... | 30  |
| 6. Normalwerte von Acholest, Merckotest-Cholinesterase<br>und der photometrischen Methode .....                                              | 34  |
| II. Klinische Untersuchungen .....                                                                                                           | 36  |
| 1. SCHE-Aktivität bei Lebererkrankungen .....                                                                                                | 36  |
| a) Hepatitis epidemica .....                                                                                                                 | 36  |
| b) Chronische Hepatitis und chronische<br>Hepatitis mit Übergang in Cirrhose .....                                                           | 45  |
| c) Lebercirrhose .....                                                                                                                       | 47  |
| d) SCHE-Aktivität und Lebermorphologie .....                                                                                                 | 50  |
| 2. SCHE-Aktivität bei Cholecystopathie/Cholangiopathie<br>und Verschlussikterus .....                                                        | 55  |
| 3. SCHE-Aktivität bei Herzerkrankungen .....                                                                                                 | 57  |

|                                                                        |        |
|------------------------------------------------------------------------|--------|
| 4. SCHE-Aktivität bei Nierenerkrankungen .....                         | 59     |
| 5. SCHE-Aktivität bei malignen Tumoren und<br>Systemerkrankungen ..... | 61     |
| 6. SCHE-Aktivität bei Diabetes mellitus .....                          | 63     |
| 7. SCHE-Aktivität und exogene Adipositas .....                         | 65     |
| 8. SCHE-Aktivität und Hyperlipämie .....                               | 66     |
| <br>D. DISKUSSION .....                                                | <br>68 |
| <br>E. ZUSAMMENFASSUNG .....                                           | <br>82 |
| <br>F. LITERATURVERZEICHNIS .....                                      | <br>84 |
| <br>G. ANHANG .....                                                    | <br>93 |



Wenn die Cholinesterasen auch keine einheitliche Fermentgruppe darstellen, lassen sich doch zwei Haupttypen herauskristallisieren, für die verschiedene Bezeichnungen vorgeschlagen wurden (Tabelle 1). Im Folgenden werden diese Haupttypen nach STURGE und WHITTAKER (10) Acetocholinesterase (AChE) und Butyrocholinesterase (BuChE) bzw. Serumcholinesterase (SChE) genannt. Sie unterscheiden sich in Substratspezifität, Kinetik, in der Struktur ihrer aktiven Zentren und im Verhalten gegenüber bestimmten Inhibitoren.

AChE und BuChE hydrolysieren verschiedene Cholinester mit charakteristischen Umsatzzahlen. Die Hydrolysegeschwindigkeit von Acetylcholin, Propionylcholin und Butyrylcholin durch die AChE verringert sich mit zunehmender Länge der Acylgruppe. Propionylcholin wird im allgemeinen mit einer Geschwindigkeit gespalten, die etwa  $1/3$  unter der des Acetylcholin liegt. Im Gegensatz dazu steigt die Hydrolysegeschwindigkeit der Cholinester durch die BuChE in der Reihenfolge: Acetylcholin - Propionylcholin - Butyrylcholin. Die BuChE hydrolysiert Butyrylcholin etwa doppelt so schnell wie Acetylcholin (11, 124). Ein weiteres Kennzeichen der BuChE gegenüber der AChE ist die Fähigkeit, Benzoylcholin zu spalten (125).

Die Cholinesterasen zeigen jedoch keine strenge Substratspezifität. Aliphatische Ester werden ebenfalls, wenn auch mit geringeren Umsatzzahlen als Cholinester, hydrolysiert. Dabei steigt die Umsatzrate beider Cholinesterasetypen, je stärker sich die Konfiguration der Alcygruppe der des Cholins nähert. 3:3 - Dimethylbutylacetat, das Kohlenstoffanaloge des Acetylcholins, wird von beiden Enzymen zwar nicht so schnell wie Acetylcholin, aber mit weit größerer Geschwindigkeit als z. B. Äthyl-Acetat gespalten (12, 13). Die Hydrolyse beta-substituierter Cholinester wie Acetyl-beta-methylcholin durch die BuChE erfolgt im Gegensatz zur AChE nur mit äußerst geringer Geschwindigkeit (3). Der gleiche Effekt zeigt sich bei

Tabelle 1 Nomenklatur

der Cholinesterasetypen

|                                            |                                            |                                          |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|
| Alles und Hawes<br>(1940) (3)              | ChE der Erythrozyten                       | ChE des Serums                           |
| Mendel und Rudney<br>(1943) (4)            | "true" Cholinesterase                      | "pseudo" Cholinesterase                  |
| Nachmansohn und Rothenberg<br>(1945) (5)   | Cholinesterase                             | unspezifische Esterase                   |
| Glick<br>(1945) (6)                        | spezifische ChE                            | nicht-spezif. ChE                        |
| Augustinsson<br>(1948) (7)                 | ChE I                                      | ChE II                                   |
| Zeller<br>(1948) (8)                       | e-Typ-Cholinesterase                       | s-Typ-Cholinesterase                     |
| Augustinsson und Nachmansohn<br>(1949) (9) | Acetylcholin-Esterase                      | Cholinesterase                           |
| Sturge und Whittaker<br>(1950) (10)        | Acetocholinesterase                        | Butyrylcholinesterase                    |
| Commission on Enzymes<br>(1961) (120)      | Acetylcholin acetyl-hydrolase<br>(3.1.1.7) | Acetylcholin acyl-hydrolase<br>(3.1.1.8) |

C-1-Substitution der Alcyylgruppe aliphatischer Ester. Während die AChE 1:3-Dimethylbutylacetat im Verhältnis zum nicht substituierten Ester (Iso-amylacetat) noch relativ schnell (36%) umsetzt, zeigt die BuChE einen weit stärkeren Abfall (7,5%) der Hydrolysegeschwindigkeit (11). In Tabelle 2 sind die substratspezifischen Unterschiede zwischen AChE und BuChE zusammengefaßt.

Ein weiteres Kriterium zur Unterscheidung der beiden Cholinesterasetypen ist das enzymkinetische Verhalten. Die AChE wird durch hohe Acetylcholin-Konzentrationen gehemmt. Trägt man die Hydrolysegeschwindigkeit gegen die Substratkonzentration auf, ergibt sich eine Gauß- oder Haldan-Kurve. Bei der BuChE nimmt die Hydrolysegeschwindigkeit mit steigender Substratkonzentration (Acetylcholin, Butyrylcholin) zu, so daß bei graphischer Darstellung eine s-förmige oder Michaelis-Menten-Kurve entsteht (3, 9, 14).

Über die Struktur der aktiven Zentren der Cholinesterasen (Abb. 1) gibt es zwei Hypothesen, die darin übereinstimmen, daß beide Cholinesterasen eine "esteratic site" besitzen, die aus einer sauren und einer basischen Gruppe besteht. An dieser Stelle des Enzymproteins soll die Esterspaltung stattfinden (15). Unterschiedlich sind die Auffassungen über das zweite aktive Zentrum, die negativ geladene "nitrogen-attracting" (16) "anionische" (17) Gruppe, die für die Orientierung des Substratmoleküls am Enzymprotein und die Substratspezifität von Bedeutung ist (111). Die negative Ladung dieser Gruppe scheint bei der BuChE im Vergleich zur AChE geringer zu sein.

ChE-Inhibitoren können nicht nur dazu verwendet werden, die Cholinesterasen von anderen Esterasen abzugrenzen, sondern einige dienen durch ihre selektive Hemmwirkung bei bestimmten Konzentrationen auch zur Unterscheidung

Abb. 1

Vergleich der Hypothesen über die Struktur der aktiven Zentren der  
AChE und BuChE

AChE

BuChE

nitrogen-  
attracting  
group

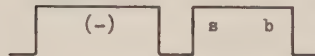
esteratic  
site



ENZYMPROTEIN  
ein negativ geladenes  
Zentrum

keine od.  
nur geringe  
Ladung

esteratic  
site



(16)

ENZYMPROTEIN  
kein negativ geladenes  
Zentrum

anionic  
site

esteratic  
site

anionic  
site



ENZYMPROTEIN  
zwei negativ geladene  
Zentren

anionic  
site

esteratic  
site



(17)

ENZYMPROTEIN  
ein negativ geladenes  
Zentrum

der Cholinesterasetypen. Als AChE-Inhibitoren werden eine Reihe bisquaternärer Stickstoffverbindungen genannt: z.B. Bis- (3-dimethyl-amino-5-hydroxy-phenoxy)-1,3-propan-dimethjodid (3116 GT) (18), N,N-Bis-(diäthyl-2-chloro-benzyl-ammonium-äthyl)-oxamid-dichlorid (WIN 8077, Ambenonium) (19).

Die BuChE wird selektiv gehemmt durch Diisopropylfluorophosphat (DFP) in niedrigen Konzentrationen (20), Tetra<sup>a</sup>aminoisopropylpyrophosphortetramid (iso-OMPA) (21) und 10-(1-Diäthylaminopropionyl)-phenothiazin-hydrochlorid (Astra 1397) (22).

In weitgehend gereinigtem Zustand konnten AChE und BuChE aus den Erythrozyten und dem Serum des Menschen und verschiedener Säugetiere, dem Gehirn einiger Säugetiere, aus dem elektrischen Organ bestimmter Fische und aus dem Hundepankreas isoliert werden (Tabelle 3). OGD und THOMPSON (41) wiesen in den verschiedenen Geweben der Katze Cholinesterasen, die der AChE und der BuChE entsprechen, in wechselnden Proportionen nach. Sie stellten drei Gewebsgruppen auf:

- A. Gewebe, die vorwiegend AChE enthalten (Gehirn und Nervensystem, Skelettmuskel, Nebennieren)
- B. Gewebe, die AChE und BuChE enthalten (Magen, Leber, Lunge, Speicheldrüsen)
- C. Gewebe, die vorwiegend BuChE enthalten (Herz, Muscularis und Mucosa des Darmes, Haut).

In einer ausführlichen Darstellung beschreibt KOELLE (42) die Lokalisation der Cholinesterasen in den verschiedenen Geweben und Zellen u.a. der Katze, Ratte, des Kaninchens. Die Menge der Cholinesterasen und die Cholinesterasetypen wechseln in den einzelnen Geweben, wobei von Spezies zu Spezies die Enzyme nicht identisch, jedoch sehr ähnlich sind.

Tabelle 2  
Substratspezifität der Cholinesterasetypen

|                                                | AChE                     | BuChE                    |
|------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Hydrolyse der Cholinester                      |                          |                          |
| Acetylcholin                                   | +++                      | +                        |
| Propionylcholin                                | ++                       | ++                       |
| Butyrylcholin                                  | +oder-                   | +++                      |
| Benzoylcholin                                  | -                        | +                        |
| Acetyl-beta-methyl-<br>cholin                  | +                        | -                        |
| Hydrolyse aliphatischer Ester                  |                          |                          |
| optimale Acyl-Gruppe<br>(wie bei Cholinestern) | Acetat                   | Butyrat                  |
| optimale Alkyl-Gruppe                          | 3:3-Dimethyl-<br>butanol | 3:3-Dimethyl-<br>butanal |

Tabelle 3  
Isolierung der Cholinesterasen (modifiziert nach (23) )

| Ausgangsmaterial   | Organismus                  | ChE-Typ | Literatur              |
|--------------------|-----------------------------|---------|------------------------|
| Erythrozyten       | Mensch                      | AChE    | (4, 25, 26, 7, 27, 28) |
| "                  | Pferd                       | "       | (4, 24, 7)             |
| "                  | Schaf                       | "       | (4)                    |
| "                  | Rind                        | "       | (4, 29)                |
| Gehirn             | Ratte                       | AChE    | (30)                   |
| "                  | Schwein                     | "       | (31)                   |
| "                  | Rind                        | "       | (32)                   |
| Elektrische Organe | Electrophorus<br>electricus | AChE    | (33)                   |
| Schlangengift      | Kobra                       | AChE    | (34, 35)               |
| Serum              | Mensch                      | BuChE   | (36, 37, 38)           |
|                    | Pferd                       | "       | (39)                   |
| Pancreas           | Hund                        | "       | (40)                   |

Der Typ der AChE zeigt dabei weniger Variationen als der Typ der BuChE (23).

Die Leber der meisten Arten enthält BuChE und ist nach AUGUSTINSSON (7) zweifellos die Quelle des gleichen Enzyms im Serum. Weitere Befunde bestätigen diese Feststellung. ELLIS und ROOT beschrieben die Ähnlichkeit der Fermentkinetik von Serumcholinesterase und Lebercholinesterase (43). An Ratten konnte nachgewiesen werden, daß bei Leberschädigung mit  $CCl_4$  die Cholinesterase-Aktivität sowohl in der Leber, als auch im Serum abfällt (89). SAWYER und EVERETT beobachteten - ebenfalls bei Ratten - ein deutliches Absinken der SCHE-Aktivität nach Leberresektion (90). Die Regeneration der Cholinesterase im Serum nach Hemmung mit DFP zeigte sich bei Leberschaden deutlich verzögert (44,45,46).

Chemisch wurde die SCHE als saures Glycoprotein erkannt, das pro Molekül mehrere Azetylneuraminsäurereste enthält. Sie haben Einfluß auf die elektrophoretische Beweglichkeit, jedoch nicht auf die Enzymaktivität (64). In der Stärkegel-Elektrophorese wandert die SCHE mit mehreren Banden im Bereich der Alpha-2-Globuline (95%) und Albumine (5%) (65,66). Die Esterspaltung scheint an einer Stelle des Enzymproteins stattzufinden, an der nach JANSZ (67) die Aminosäuresequenz-Phe-Gly-Glu-Ser-Ala-Gly- (Ala, Ala, Ser) vorliegt. Unterschiedlich sind die Angaben über das Molekulargewicht. SAILES und BRAUNSTEINER (68) geben Mol. 165 000 an, während KALOW (69) Mol. 300 000 mitteilt.

Die physiologische Funktion der Cholinesterase im Serum ist noch unklar (14,62). OKINAKA S. und M. YOSHIKAWA (47) meinen, daß die SCHE keine eigene physiologische Bedeutung habe. Als Begründung führen sie an, daß keine cholinergischen Symptome auftreten, wenn

a) der SCHE-Wert bei Leberzirrhose auf die Hälfte oder noch weniger des normalen Wertes absinkt,

b) der SCHE-Wert durch DFP auf Null herabgesetzt wird.

(Cholinergische Symptome treten erst dann auf, wenn die AChE im Gewebe - bes. Nervengewebe - gehemmt wird). Eine mögliche Funktion der BuChE der Leber, die ja mit der Serum-Cholinesterase identisch ist, mag die Zerstörung von Butyrylcholin sein, das als Nebenprodukt im Intermediärstoffwechsel der Fette entstehen kann (63). Sicher spielt die BuChE eine Rolle bei der Entgiftung bestimmter Pharmaka, wie Procain, Succinylbischolin und Azetylsalizylsäure (62).

Zum Nachweis der Cholinesterase-Aktivität wurden 1. biologische, 2. histochemische und 3. biochemische Methoden entwickelt. Es können hier nur die Grundzüge der CHE-Bestimmungsmethoden aufgezeigt werden. Bezüglich der verwendeten Ester, der Substratkonzentration, der Pufferlösungen, Reaktionstemperaturen, Reaktionszeit und technischen Ausführung (60,61) existiert eine Vielzahl von Modifikationen.

Das Prinzip der biologischen Methoden besteht darin, daß man das Ferment auf eine ACh-Lösung bekannter Konzentration einwirken läßt. Nach einer festgelegten Zeitspanne prüft man die Wirkung des Rest-ACh auf das Froschherz, die glatte Muskulatur der Froschlunge und die Rückenmuskulatur des Blutegels (47,48).

Bei histochemischen Nachweismethoden werden als Substrate Thiocholinester verwandt. Nach der Hydrolyse durch die Cholinesterasen wird das Thiocholin als Kupfer-Thiocholin mit  $H_2S$  nachgewiesen. Es entsteht ein dunkelbrauner Niederschlag von Kupfersulfid (49).

Mit chemischen Methoden wird die Cholinesteraseaktivität bestimmt durch den Nachweis des nicht umgesetzten ACh oder der aus dem jeweiligen Cholinester abgespaltenen Säure.

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Prinzipien der am häufigsten verwendeten Methoden.

Tabelle 4 Biochemische Methoden  
zum Nachweis der Cholinesterase-Aktivität  
(in Anlehnung an Augustinsson: (23) )

| Prinzip der Methode                                                                                                          | Messung                                                         | Einheiten                                                       | Literatur  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------|
| Die durch die enzymatische Hydrolyse freigesetzte Säure treibt $\text{CO}_2$ aus einem Bikarbonat- $\text{CO}_2$ -System aus | manometrisch mit der van Styke- oder Barcroft-Warburg Apparatur | $\text{mlCO}_2/30 \text{ min.}$                                 | (50,51,52) |
| Messung der Änderung des $\text{p}_\text{H}$ -Wertes (freigesetzte Säure)                                                    | elektrometrisch mit $\text{p}_\text{H}$ -Meter                  | $\text{p}_\text{H}/\text{h}$ oder $\text{mMol CH}_3\text{COOH}$ | (53)       |
|                                                                                                                              | Photometrisch unter Verwendung eines Indikators                 | $\text{p}_\text{H}/\text{h}$ oder $\text{mMol CH}_3\text{COOH}$ | (54)       |
|                                                                                                                              | Beobachtung des Farbwechsels des Indikators                     | Zeit bis eine bestimmte Indikatorfarbe erreicht ist             | (55)       |
| Kontinuierliche Titration der freigesetzten Säure mit Lauge bei konstantem $\text{p}_\text{H}$ -Wert                         | titrimetrisch mittels Indikator                                 | $\text{mMol NaOH}/20 \text{ min.}$                              | (1)        |
|                                                                                                                              | elektrotitrimetrisch mittels Glaselektrode                      | $\text{mMol NaOH}/20 \text{ min.}$                              | (56,57,3)  |
| Nachweis des nicht umgesetzten ACh mit alkal. Hydroxylaminlösung und $\text{Fe}^{+++}$                                       | photometrisch                                                   | $\text{mMol ACh}/\text{h}$                                      | (58,59)    |

Als ANTROPOL et al. 1937 (70) die ChE-Aktivität im Serum von Patienten mit Ikterus erniedrigt fanden, gewann das Enzym klinisches Interesse. WEIDEMANN (71) gibt für den Zeitraum 1937-1961 eine Anzahl von 115 klinischen und experimentellen Arbeiten über das Verhalten der SChE-Aktivität bei verschiedenen Erkrankungen an. Als diagnostische Routine-Methode konnte sich die Bestimmung der SChE-Aktivität jedoch nicht durchsetzen.

Ein Grund dafür mag die verwirrende Anzahl uneinheitlicher Nachweismethoden und die ebenso hohe Zahl verschiedener Maßeinheiten sein. Außerdem verlangen alle älteren Methoden einen ziemlich hohen Aufwand an Laboratoriumseinrichtung und Personal. Dieser Nachteil wurde durch die Entwicklung einfacherer, leichter durchzuführender Kurztests behoben. Zur Verfügung stehen heute zwei Cholinesterase-Testpapier-Methoden:

1. Methode nach HERZFELD und STUMPF (72) in der Modifikation nach SAILER und BRAUNSTEINER (68) "ACHOLEST" (Österreichische Stickstoffwerke AG, Linz)
2. Methode nach HÄRTEL, GROSS und LANG (73) "Merckotest-Cholinesterase" (E. Merck AG, Darmstadt).

Ein weiterer Grund, der einer allgemeinen Einführung der SChE-Bestimmung im Wege stand, sind unterschiedliche Beurteilungen ihres diagnostischen Wertes. Während einige Autoren der Aktivitätsbestimmung eine hohe Bedeutung zumessen (62, 73, 74, 75), wird diese von anderen nur gering eingeschätzt (76).

Die nachfolgende Arbeit hat deshalb zum Ziel, die Leistungsfähigkeit der semiquantitativen Kurztests im Vergleich mit einer quantitativen Methode zu prüfen und den diagnostischen Wert der SChE-Bestimmung bei verschiedenen Erkrankungen zu untersuchen.

## B.METHODIK

### I. Acholest-Test

#### a) Prinzip

Das Testpapier ist mit einem Cholinester und einem Indikator imprägniert. Durch Zugabe von Serum setzt die Aufspaltung des Substrates ein. Die freiwerdende Essigsäure bewirkt einen  $p_H$ -Abfall, der sich in der Farbänderung des Indikators zeigt. Das Zeitintervall zwischen Kontakt des Serums mit dem Testpapier und Übereinstimmung der Farbe mit derjenigen des Vergleichsstreifens wird als Maß der Cholinesterase-Aktivität verwendet.

#### b) Reagenzien und Gerät

Acholest-Streifen: Reagenzstreifen halbiert

Vergleichsstreifen halbiert

Objektträger

Mikropipette

Stoppuhr

Schere, Pinzette

#### c) Ausführung

Sofort nach der Blutentnahme aus der Vene wird das Serum durch Abzentrifugieren gewonnen. Nicht erythrozytenfreie und hämolytische Seren sind zu verwerfen. Auf zwei sorgfältig mit Äther-Alkohol gereinigte Objektträger, die auf einer weißen Unterlage liegen, bringt man mit einer Pinzette je einen Tropfen von 0,05 µl Serum. Mit einer sauberen, trockenen Schere teilt man einen Reagenzstreifen und einen Vergleichsstreifen und legt mit einer Pinzette eine Reagenzstreifenhälfte auf den einen, eine Vergleichsstreifenhälfte auf den anderen Serumtropfen. Gleichzeitig mit dem Kontakt von Serum und Reagenzpapier wird die Stoppuhr in Gang gesetzt (Reaktionsbeginn). Über beide Streifen wird ein zweiter gereinigter Objektträger gelegt. Durch

leichtes Andrücken wird eine gleichmäßige Verteilung des Serums erreicht und werden etwa eingedrungene Luftbläschen beseitigt.

Es ist unbedingt zu vermeiden, die Schneidflächen der Schere, die Pinzettenspitze, die Kontaktflächen der Objektträger und die Testpapierstreifen mit den Händen zu berühren oder auf Labortische etc. zu legen. Säure- und Alkalispuren beeinflussen deutlich das Testergebnis. Deshalb ist auch die Verwendung schlecht zu reinigender Deckgläschen nicht zu empfehlen.

Der Vergleichsstreifen nimmt unmittelbar nach dem Kontakt mit dem Serum die Endfarbe (gelbgrün-gelb) an. Der Reagenzstreifen ändert seine Farbe mit fortschreitender Substratspaltung von dunkel-blaugrün über grün, gelb-grün zu gelb. Sobald der Reagenzstreifen den Farbton des Vergleichsstreifens erreicht hat, wird die Zeit gestoppt. Das Zeitintervall (in Minuten) zwischen Reaktionsbeginn und Farbübereinstimmung ist die Reaktionszeit.

Die Farbänderung wird während der gesamten Reaktionszeit beobachtet. Die Beurteilung der Farbgleichheit erfolgt jeweils unter gleichen Lichtbedingungen (Tageslicht). Je höher die Fermentaktivität, umso kürzer ist die Reaktionszeit.

Von jedem Serum werden mindestens zwei Werte bestimmt.

## II. Merckotest-Cholinesterase

### a) Prinzip

Das Testpapier ist mit Acetylcholin und einem Indikator (Phenolrot-Naphtolphtalein) imprägniert. Nach Kontakt des Serums mit dem Testblättchen bewirkt die durch die Substratspaltung freigesetzte Essigsäure eine  $p_H$ -Änderung und damit einen Wechsel der Indikatorfarbe.

Durch Vergleich der Testblättchenfarbe nach Kontakt mit dem Serum und nach 6 Minuten mit einem geeichten Farbband, das in kontinuierlicher Reihenfolge alle im Laufe der Reaktion auftretenden Farbnuancen enthält, bekommt man der Anfangsfarbe und Endfarbe zugeordnete Zahlenwerte. Die Differenz Endwert-Anfangswert ergibt die Cholinesterase-Aktivität in Internationalen Einheiten U/ml (Acetylcholin,  $p_H$  7,5,  $37^\circ C$ ).

### b) Reagenzien und Gerät

Merckotest-Cholinesterase-Testblättchen

Testplatte (wird vom Hersteller mitgeliefert)

Geeichtes Farbband (wird vom Hersteller mitgeliefert)

Objekttträger

Mikropipette

Stoppuhr

Pinzette

### c) Ausführung

Gewinnung des Serums siehe Ic.

In die Vertiefung einer Testplatte wird ein Tropfen Serum gegeben. Obwohl HÄRTEL et al. (73) angeben, daß sich eine genaue Dosierung des Probevolumens erübrigt, "da nur das Verhältnis von Cholinesterasemenge zur Puffermenge (der Probe) in die Messung eingeht", erwies sich eine Serummenge von 0,03 ml als optimal.

Bei geringeren Mengen ist das Testblättchen nicht völlig mit Serum durch-

tränkt, bei größeren Mengen wird der Indikator aus dem Blättchen herausgeschwemmt, was beides ein genaues Ablesen der Farbe unmöglich macht.

Auf den Tropfen von 0,03 ml wird mit der Pinzette ein Testblättchen gelegt und mit einem Objektträger bedeckt. Auch hier gilt wie bei der Acholest-Methode: cave Säure- und Alkalispuren!

Sofort wird die Farbe des Reagenzpapieres (violett-rotviolett) mit dem Farbband verglichen und die Zahl der im Farbton am besten übereinstimmenden Farbstufe notiert (Anfangswert).

Die Farbe des Reagenzpapieres ändert sich mit der Reaktionszeit von violett, rotviolett über rot, orange nach gelb. Nach genau 6 Minuten wird der Farbvergleich des Reagenzpapieres mit dem Farbband wiederholt und die entsprechende Zahl (Endwert) notiert.

Die Differenz der Zahlen Endwert-Anfangswert ist das Maß der Cholinesteraseaktivität in U/ml. Je höher die Fermentaktivität, desto größer wird die Differenz der Zahlenwerte.

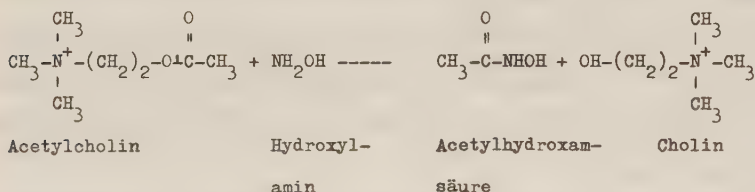
Auch hier müssen die Ablesungen unter gleichen Lichtbedingungen erfolgen und mindestens Doppelwerte bestimmt werden.

### III. Photometrische Methode

Die Ergebnisse der Testpapiermethoden wurden mit der photometrischen Methode nach HESTRIN (83) in der Modifikation von HUEGA, YESINICK und POPPER (84, 85) verglichen.

#### a) Prinzip

Benutzt man Acetylcholin als Substrat (der SchE), so kann der noch unverseifte Anteil mit Hydroxylamin in Acetylhydroxamsäure übergeführt und diese als brauner Eisen (III)-Komplex quantitativ bestimmt werden:



#### b) Reagenzien und Herstellung der Lösungen

##### 1. Veronal-Puffer (0,1M. $p_H=8,2$ ):

10,3 g Veronal-Na in 300ml dest. Wasser lösen, 60 ml 1N HCl langsam zugeben, unter Erwärmen bis zum Verschwinden der Kristalle rühren. Auf Raumtemperatur abkühlen lassen, mit dest. Wasser auf 500 ml auffüllen.

##### 2. Salzlösung (0,44 M $\text{MgCl}_2$ , 0,03 M KCl):

4,2 g Magnesiumchlorid und 0,2 g Kaliumchlorid mit dest. Wasser ad 100 ml lösen.

##### 3. Acetylcholin (0,5 M):

910 mg Acetylcholinchlorid mit dest. Wasser ad 10 ml lösen.

(Acetylcholinchlorid-Trockenampullen von HOFFMANN-LA ROCHE).

##### 4. Acetylcholin-Puffer Salz-Mischung:

8 Volumina Lösung 1, 1 Volumen Lösung 2 und 1 Volumen Lösung 3 unmittelbar vor Gebrauch mischen.

##### 5. Hydroxylamin (14% w/v $\text{NH}_2\text{OH HCl}$ ):

14 g  $\text{NH}_2\text{OH HCl}$  mit dest. Wasser ad 100 ml lösen.

6. Natronlauge (14% w/v):

14 g NaOH mit dest. Wasser ad 100 ml lösen.

7. Alkalische Hydroxylaminlösung:

Lösungen 5 und 6 vor dem Gebrauch im Volumenverhältnis 1:1 mischen.

8. Eisen (III)-Chlorid (1% w/v  $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ ):

10 g  $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$  in 1000 ml 0,02 N HCl lösen.

c) Ausführung

Enzymatische Reaktion: Gesamtvolumen 2,2 ml

Inkubationstemperatur  $37^\circ\text{C}$

thermokonstantes Wasserbad

Zu jeder Versuchsreihe einen Leerwert mit dest. Wasser statt Serum ansetzen.

Nacheinander in Schliffröhrchen pipettieren:

2,0 ml Lösung 4 (auf  $37^\circ\text{C}$  temperieren)

0,2 ml Serum

gut mischen, genau 1 Std. bei  $37^\circ\text{C}$  inkubieren.

Photometrische Messung:

Meßstrahlung 546 m $\mu$

Schichtdicke 1 cm

In die Ansätze der enzymatischen Reaktion pipettieren:

2,0 ml Lösung 7 mischen,

nach 1 Minute 6,0 ml 0,5 N HCl zufügen, gut umschütteln.

Aus unverseiftem Acetylcholin hat sich Acetylhydroxamsäure gebildet.

In 15-ml-Zentrifugengläser pipettieren:

10,0 ml Lösung 8

0,5 ml Hydroxamsäure-Lösung

(Hauptwert und Leerwert)

gut mischen, 5 Min. bei ca. 2000 U/min. zentrifugieren, Überstand colori-

metrieren, mMol Acetylcholin einer Eichkurve entnehmen.

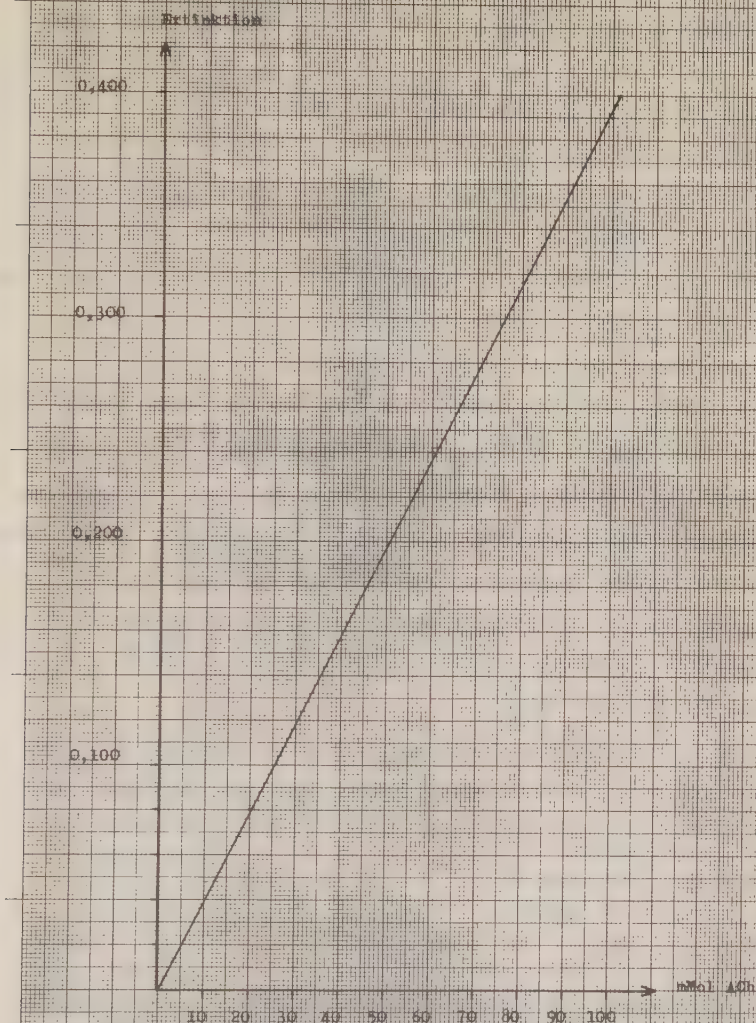
#### Eichkurve:

Für die Acetylcholin-Eichkurve zur photometrischen Messung 2,0, 1,6, 1,2, 0,8 und 0,4 ml Lösung 4 (entspr. 100, 80, 60, 40, und 20 mMol ACh) mit dest. Wasser ad 2,2 ml auffüllen, weiter arbeiten wie unter "Photometrische Messung" beschrieben. Extinktionen (Ordinate) gegen mMol ACh (Abszisse) auftragen (Abb. 2).

#### Berechnung:

Nach HUERGA, YESINICK und POPPER ist eine Cholinesterase-Einheit die Enzymmenge, die unter den hier angegebenen Versuchsbedingungen 1mMol Acetylcholin/Std. hydrolysiert. Die Differenz der Konzentrationen zwischen Leer- und Hauptwert, multipliziert mit dem Faktor 5, ergibt demnach die in 1 ml Serum vorhandenen Enzym-Einheiten.

Abb. 2  
Photometrische Methode - TITELKURVE



## C. ERGEBNISSE

### I. Methodische Untersuchungen

#### 1. Temperaturabhängigkeit der Testpapiermethode

##### Merckotest-Cholinesterase

Wie bei allen enzymatischen Reaktionen ist auch bei den Ergebnissen der Cholinesterasebestimmung mit Testpapiermethoden eine Temperaturabhängigkeit zu erwarten. Es wurde die Abhängigkeit der Merckotest-Cholinesterasebestimmung von der Lufttemperatur geprüft.

##### a) Versuchsanordnung (Abb. 3) und Durchführung

Eine mit Bleistückchen beschwerte Glasschale mit fest aufsitzendem Glasdeckel wurde in ein Wasserbad mit Thermostat eingetaucht. Durch eine in den Deckel der Glasschale eingefräste Öffnung wurde ein Thermometer bis auf den mit einigen Lagen Papier isolierten Boden gesteckt und durch Gummistopfen befestigt. Nachdem die Reaktionstemperatur im Glasgefäß stabilisiert war, wurde auf dem Boden des Gefäßes die Testreaktion gestartet (siehe Methodik). Der durch die unvermeidliche Deckelöffnung erfolgte Temperaturabfall betrug maximal  $3/10^{\circ}\text{C}$ .

Drei Seren unterschiedlicher Enzymaktivität wurden erst bei  $20^{\circ}\text{C}$  Raumtemperatur, dann bei verschiedenen Temperaturen im Glasgefäß untersucht, wobei immer mindestens Doppelwerte bestimmt wurden.

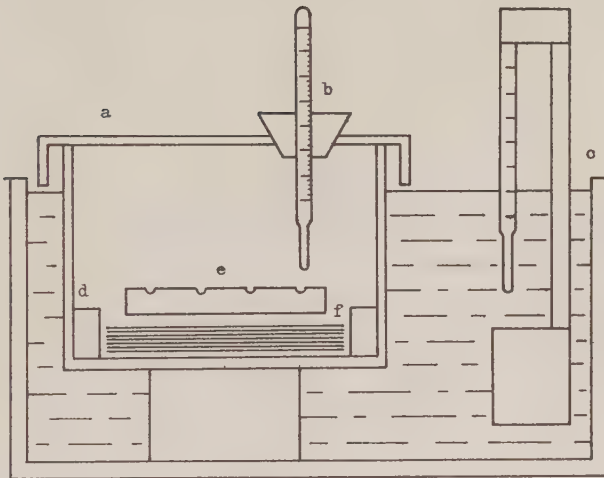
##### b) Ergebnis (Tabelle 5, Abb. 4)

Die Cholinesterase-Aktivität der einzelnen Seren nahm mit steigender Temperatur deutlich zu.

Die Reaktionstemperatur stellt damit einen nicht zu vernachlässigenden Faktor bei der Bestimmung der SChE-Aktivität mit Merckotest-Cholinesterase dar. Für Acholest darf die gleiche Temperaturabhängigkeit angenommen werden.

Abb. 3

Versuchsanordnung zur Messung der Temperaturabhängigkeit  
von Merckotest Cholinesterase



- a = Glasgefäß
- b = Luftthermometer
- c = Wasserbad mit Thermostat
- d = Bleistücke
- e = Testplatte
- f = Isolierung

Bei einer Temperaturerhöhung von 20°C auf 25°C beträgt die Aktivitätszunahme ca. 12%.

Um vergleichbare Aktivitätswerte zu erhalten, ist es deshalb notwendig, möglichst bei gleichen Raumtemperaturen zu arbeiten. Im Eisschrank aufbewahrtes Serum sollte vor der Bestimmung auf Zimmertemperatur erwärmt werden.

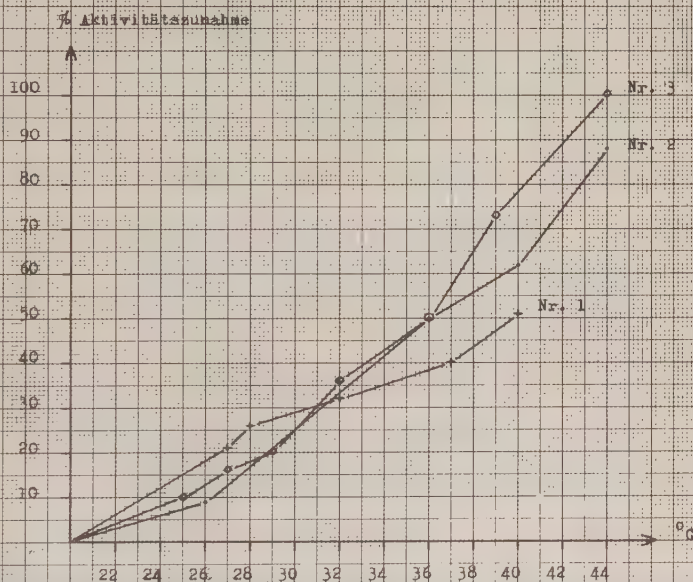
Nach diesen Befunden wurde bei beiden Testpapiermethoden der Temperaturfaktor streng beachtet. Alle Messungen wurden bei Raumtemperaturen zwischen 20°C und 22°C ausgeführt. Die temperaturbedingten Fehler liegen bei Einhalten dieser Grenzen unter 10%.

Tabelle 5

SChE-Aktivität (U/ml) und Aktivitätszunahme (in % gegenüber 20°C) bei verschiedenen Reaktionstemperaturen

| Reaktions-<br>temperatur<br>°C | Serum Nr. |    |        |    |        |     |
|--------------------------------|-----------|----|--------|----|--------|-----|
|                                | 1         |    | 2      |    | 3      |     |
|                                | U/ml %    |    | U/ml % |    | U/ml % |     |
| 20                             | 4,3       | 0  | 3,2    | 0  | 3,0    | 0   |
| 25                             |           |    |        |    | 3,3    | 10  |
| 26                             |           |    | 3,5    | 9  |        |     |
| 27                             | 5,2       | 21 |        |    | 3,5    | 16  |
| 28                             | 5,4       | 26 |        |    |        |     |
| 29                             |           |    |        |    | 3,6    | 20  |
| 31                             |           |    |        |    |        |     |
| 32                             | 5,7       | 32 |        |    | 4,1    | 36  |
| 34                             |           |    |        |    |        |     |
| 36                             |           |    | 4,8    | 50 | 4,5    | 50  |
| 37                             | 6,0       | 40 |        |    |        |     |
| 38                             |           |    |        |    |        |     |
| 39                             |           |    |        |    | 5,2    | 73  |
| 40                             | 6,5       | 51 | 5,2    | 62 |        |     |
| 44                             |           |    | 6,0    | 88 | 6,0    | 100 |

Abb. 4  
Temperaturabhängigkeit von Mercotest Cholinesterase



## 2. Bestimmung der methodischen Streubreiten (Reproduzierbarkeit)(Tabelle 6)

Zur Untersuchung der Reproduzierbarkeit der Einzelwerte wurde der Variationskoeffizient  $v$  bestimmt.

$$v = \frac{\text{Standardabweichung } s}{\text{Mittelwert } \bar{x}}$$

Als dimensionsloses Streuungsmaß ist er gut zum Vergleich der methodischen Streubreiten der einzelnen Methoden geeignet.

Mit Acholest, Merckotest und der photometrischen Methode wurden bei einem Serum normaler (Serum 1) und einem Serum erniedrigter Enzymaktivität (Serum 2) je 10 Vergleichsmessungen vorgenommen. Aus den drei Meßreihen des normal-aktiven Serums konnte für die untersuchten Methoden ein niedriger Variationskoeffizient (3,96-4,92) errechnet werden. Bei erniedrigter Enzymaktivität erhöhte sich bei allen Methoden die Streuung im Verhältnis zum Mittelwert der Meßreihe, wobei Merckotest mit 12,5% den stärksten Anstieg brachte, da bei geringen Aktivitäten die abzulesenden Farbmancen nicht scharf zu differenzieren sind (siehe auch Seite 29) .

Man kann jedoch sagen, daß die Testpapiermethoden eine gute Reproduzierbarkeit der Einzelwerte und gegenüber der photometrischen Methode eine nur geringe oder noch zulässig erhöhte methodische Streubreite zeigen.

Tabelle 6

Methodische Streubreite der Testpapiermethoden und der photometr. Methode

| Methode            | Serum | n  | $\bar{x}$  | s                | v in % |
|--------------------|-------|----|------------|------------------|--------|
| ACHOLEST           | 1     | 10 | 13,05 Min. | $\pm 0,643$ Min. | 4,92   |
| Merckotest         | 1     | 10 | 3,80 U/ml  | $\pm 0,156$ U/ml | 4,10   |
| Photometr. Methode | 1     | 10 | 178,0 E    | $\pm 7,05$ E     | 3,96   |
| ACHOLEST           | 2     | 10 | 31,85 Min. | $\pm 1,650$ Min. | 5,18   |
| Merckotest         | 2     | 10 | 1,18 U/ml  | $\pm 0,147$ U/ml | 12,50  |
| Photometr. Methode | 2     | 10 | 65,0 E     | $\pm 2,88$ E     | 4,44   |

### 3. Ermittlung der subjektiven Fehlerbreite (Testpapiermethoden)

(Tabelle 7)

Da die Bestimmung der SchE-Aktivität mit den Testpapiermethoden auf dem Vergleich jeweils zweier Farben beruht, ist eine gewisse unterschiedliche Beurteilung von Untersucher zu Untersucher entsprechend der Farbtüchtigkeit und der Routine zu erwarten.

Es wurden deshalb die Ergebnisse des im Umgang mit den Testpapiermethoden routinierten Untersuchers (U) mit den Ableswerten eines mit den Methoden nicht vertrauten Kontrolluntersuchers (K) verglichen. Das Anfertigen der Proben besorgte der Untersucher, der Kontrolluntersucher führte nur den Farbvergleich aus, so daß rein technische Fehler vermieden wurden. Es wurden die gleichen Seren verwendet wie zur Bestimmung der methodischen Streubreite.

Aus Tabelle 7 ist ersichtlich, daß der Kontrolluntersucher bei allen Meßreihen höhere d.h. schlechtere s-Werte erreichte als der Untersucher.

Da diese Unterschiede nicht auf die Anfertigung der Proben zurückzuführen sind, müssen sie einer verschieden genauen Beurteilung der Farbgleichheit zugeschrieben werden.

Deshalb ist es bei Arbeiten mit den Testpapieren notwendig, daß der Untersucher a) Routine im Vergleichen der Farben erwirbt und b) überhaupt farbtüchtig ist. Eventuell muß Laborpersonal, das mit diesen Farbvergleichen beschäftigt werden soll, vorher auf Farbtüchtigkeit geprüft werden.

Tabelle 7

Gegenüberstellung der Farbvergleichsergebnisse des mit den Testpapiermethoden vertrauten Untersuchers (U) und eines im Farbvergleich unroutinierten Kontrolluntersuchers (K)

| Methode    | Serum<br>Nr. | Untersucher | n  | $\bar{x}$ | s     |
|------------|--------------|-------------|----|-----------|-------|
| Acholest   | 1            | U           | 10 | 13,05     | 0,643 |
| "          | 1            | K           | 10 | 12,50     | 1,178 |
| "          | 2            | U           | 10 | 31,85     | 1,650 |
| "          | 2            | K           | 10 | 35,30     | 5,982 |
| Merckotest | 1            | U           | 10 | 3,80      | 0,156 |
| "          | 1            | K           | 10 | 3,80      | 0,182 |
| "          | 2            | U           | 10 | 1,18      | 0,147 |
| "          | 2            | K           | 10 | 1,05      | 0,150 |

n = Anzahl der Einzelmessungen

$\bar{x}$  = Mittelwert der Meßreihe

s = Mittlere quadratische Abweichung

#### 4. Abhängigkeit der Farbänderung des Testpapieres Merckotest-Cholinesterase von der Inkubationszeit

Die Messung pathologisch erniedrigter oder erhöhter Enzymaktivität war bei den Testpapiermethoden durch jeweils verschiedene methodische Gegebenheiten erschwert.

Da bei Acholest das Maß der SChE-Aktivität die zum Erreichen einer bestimmten Vergleichsfarbe benötigte Zeit ist, kann die Meßdauer theoretisch den Wert "unendlich" annehmen. In einem Fall (Pat. Nr. 132) betrug die Acholest-Zeit 150 Minuten. Bei diesen extrem niedrigen Aktivitäten konnte oft nicht mehr genau abgelesen werden, weil das Serum inzwischen eingetrocknet war.

Merckotest hat als Maß der Enzymaktivität den nach einer festen Inkubationszeit erreichten  $p_H$ -Wert, der durch Farbvergleich mit einem auf 6 Min. geeichten Farbband gemessen wird. Bei sehr geringer Enzymaktivität änderte sich die Farbe des Testblättchens in 6 Min. jedoch häufig nur um so feine Nuancen, daß der Endwert kaum vom rotvioletten Anfangswert unterschieden werden konnte. Auch bei sehr hohen Enzymaktivitäten, die in 6 Min. den  $p_H$ -Wert bis nach gelb verschoben, war ein genaues Ablesen der Zahlenskala nicht möglich. Am besten konnte die Farbe des Testblättchens im Farbbereich rot-orange abgelesen werden, da hier die zugeordnete Zahlenskala stark gedehnt ist.

Um in diesen Farbbereich zu kommen, muß die Inkubationszeit erhöht bzw. vermindert werden. Da das Farbband auf 6 Min. geeicht ist, ist eine Änderung der Inkubationszeit und eine folgende Umrechnung auf 6 Min. nur erlaubt, wenn die Farbänderung in einem linearen Verhältnis zur Inkubationszeit steht.

Bei je einem Serum mit normaler (I), erhöhter (II) und erniedrigter Enzymaktivität (III) wurden deshalb die Farbwerte nach jeder Minute (Tabelle 8) verglichen.

In Abhängigkeit von der Inkubationszeit graphisch dargestellt lagen die einzelnen Farbwerte der untersuchten Seren auf einer Geraden (Abb. 5). Daraus ergibt sich, daß auch bei Verwendung des auf 6 Min. geeichten Farbbandes eine Veränderung der Inkubationszeit möglich ist. Man kann also bei sehr hohen oder sehr niedrigen Enzymaktivitäten die Inkubationszeit von 6 Min. mit einem Faktor F multiplizieren. Multipliziert man die mit der neuen Inkubationszeit erhaltene Farbwertdifferenz mit  $1/F$ , erhält man die Enzymaktivität wieder in U/ml. In der Regel wird  $F = 0,5$  oder 2 sein.

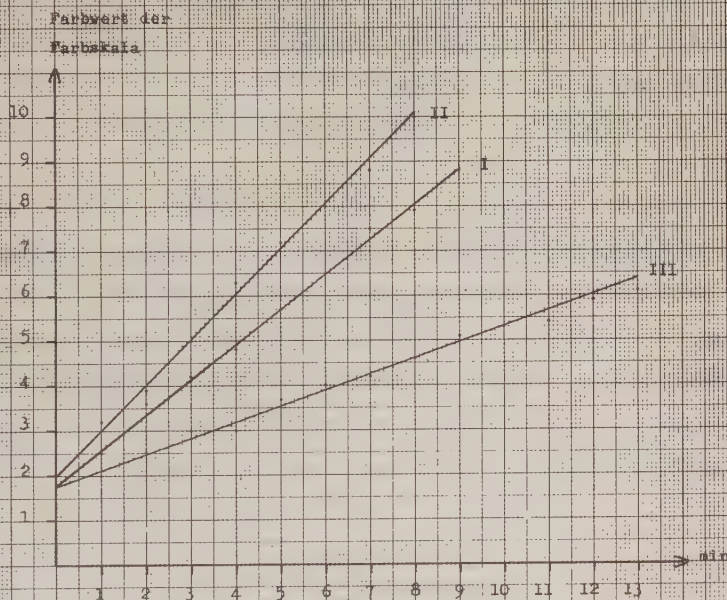
Tabelle 8

Abhängigkeit der Farbänderung des Testpapiers Merckotest-Cholinesterase von der Inkubationszeit

| Inkubationszeit<br>Min. | Farbwert<br>I | der<br>II | Farbskala<br>III |
|-------------------------|---------------|-----------|------------------|
| 0                       | 1,8           | 2,0       | 1,8              |
| 1                       | 2,5           | 3,2       | 2,0              |
| 2                       | 3,6           | 3,9       | 2,5              |
| 3                       | 4,2           | 5,0       | 3,0              |
| 4                       | 4,8           | 6,3       | 3,0              |
| 5                       | 5,7           | 7,2       | 3,7              |
| 6                       | 6,5           | 8,0       | 4,0              |
| 7                       | 7,5           | 8,8       | 4,2              |
| 8                       | 7,9           | 10,0      | 4,6              |
| 9                       | 8,8           |           | 5,1              |
| 10                      |               |           | 5,3              |
| 11                      |               |           | 5,4              |
| 12                      |               |           | 5,9              |
| 13                      |               |           | 6,1              |
| 14                      |               |           |                  |

Abb. 5

Abhängigkeit der Farbänderung des Testpapiers  
 Marketest Oxelintesterase von der Inkubationszeit



# 5. Vergleichende Messung der SChE-Aktivität mit Acholest, Merckotest und der photometrischen Methode (Abb. 6,7)

Bei 180 Seren wurde die SChE-Aktivität gleichzeitig mit den Testpapiermethoden und der photometrischen Vergleichsmethode bestimmt, anschließend unter Verwendung der ermittelten Normalwerte (siehe Seite 36-37) tabellarisch ausgewertet, wie häufig die Ergebnisse der verglichenen Methoden übereinstimmen bzw. voneinander abweichen (Tabelle 9 ).

Es ergab sich, daß bei Messung einer normalen, erhöhten oder erniedrigten Enzymaktivität mit der photometrischen Methode in 75% der Fälle auch die Testpapiermethoden eine normale, erhöhte oder erniedrigte Aktivität anzeigten. In 25% der Fälle wichen die Ergebnisse der Testpapiermethoden von den Meßwerten der photometrischen Methode ab.

Um festzustellen, ob die im Vergleich zur photometrischen Methode zu 75% richtigen Messungen der Testpapiermethoden nicht zu einem Teil durch reinen Zufall zu erklären sind, wurde der Korrelationskoeffizient bestimmt, der nach FÄLDENBERG (82) bei - gleichgültig ob positiven oder negativen - Werten bis zu 0,25 keinen, zwischen 0,25 und 0,50 einen geringen, zwischen 0,50 und 0,75 einen erheblichen und bei Werten über 0,75 einen engen Zusammenhang anzeigt. Er wird berechnet nach der Formel

$$r = \frac{\sum (x_i - \bar{x}) (y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 \sum (y_i - \bar{y})^2}} .$$

Hierbei bedeuten  $x_i$  und  $y_i$  die Einzelwerte der verglichenen Meßreihen,  $\bar{x}$  und  $\bar{y}$  die entsprechenden arithmetischen Mittel.

Aus den jeweils korrelierten Meßreihen photometrische Methode (x)/ Acholest (y), und photometrische Methode (x)/ Merckotest (z) wurden die Korrelationskoeffizienten  $r_{xy} = -0,67$  und  $r_{xz} = +0,78$  ermittelt (Berechnung:siehe Anhang).

Der Anteil von 75% richtiger Messungen mit Merckotest im Vergleich zu den Messungen mit der photometrischen Methode stimmt gut mit dem Korrelationskoeffizienten  $r_{xz}$  überein.

Der Koeffizient  $r_{xy}$  (photometrische Methode/Acholest) ist gegenüber der tabellarischen Auswertung zu niedrig. Dieser Unterschied ist dadurch zu erklären, daß bei der Messung stark erniedrigter Enzymaktivitäten mit Acholest in einigen Fällen nicht die volle Reaktionszeit abgelesen, sondern das Testpapier nur bis zu 60 Min. beobachtet wurde. Diese über 60 Min. liegenden Werte gingen aber als Wert 60 Min. in die Berechnung ein.

Bei Verwendung der tatsächlichen Werte der Reaktionszeit hätte sich wahrscheinlich ein der tabellarischen Auswertung entsprechender Korrelationskoeffizient  $r_{xy}$  ergeben.

Man kann also feststellen :

1. Die Korrelationskoeffizienten und die tabellarische Auswertung lassen einen engen Zusammenhang zwischen den Testpapiermethoden und der photom. Methode erkennen.
2. Dieser enge Zusammenhang läßt den Schluß zu, daß mit allen 3 Methoden das gleiche Enzym bestimmt wird.
3. Die Testpapiermethoden können demnach offensichtlich bei Routineuntersuchungen in klinischen Bereich aussagemäßig die aufwendige photometrische Methode ersetzen.

Tabelle 9

Vergleich der Meßergebnisse der Testpapiermethoden mit den Werten der Photometrischen Methode

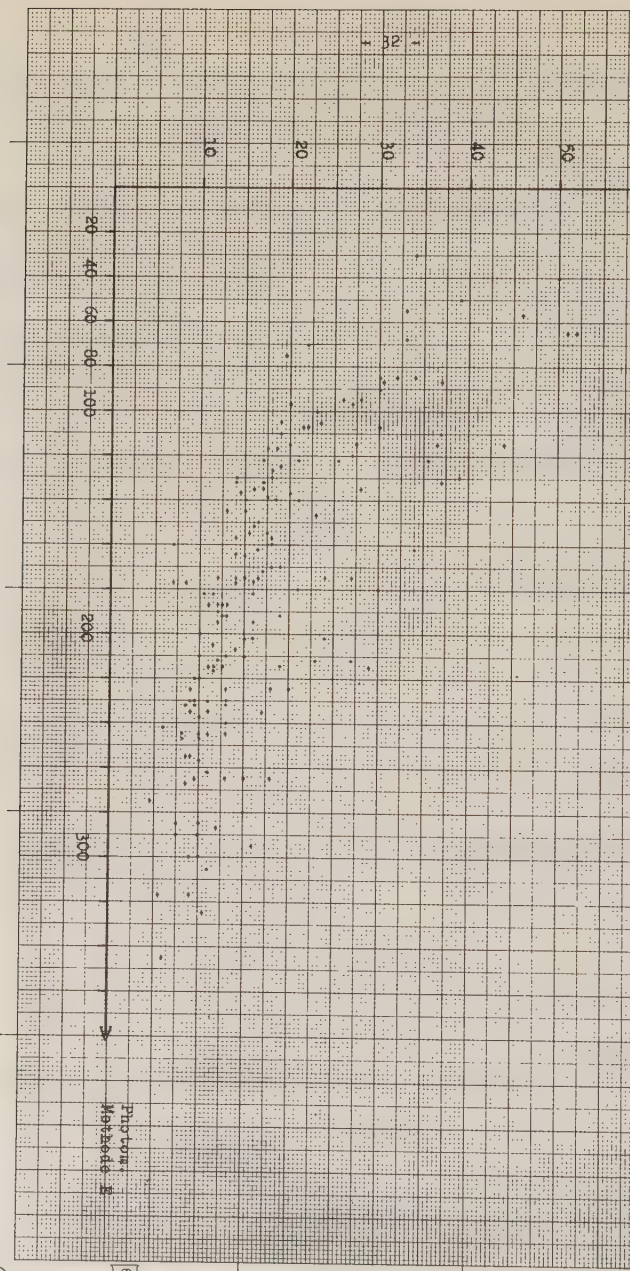
| Verglichene Meth.               | n   | %   | Ü   | %    | NÜ | %    |
|---------------------------------|-----|-----|-----|------|----|------|
| Photom Meth. }<br>Acholest }    | 180 | 100 | 136 | 75,5 | 44 | 24,5 |
| Photom. Meth. }<br>Merckotest } | 180 | 100 | 135 | 75,0 | 45 | 25,0 |

n = Anzahl der Vergleichsmessungen

Ü = Anzahl der übereinstimmenden Meßwerte

NÜ = Anzahl der nicht übereinstimmenden Meßwerte

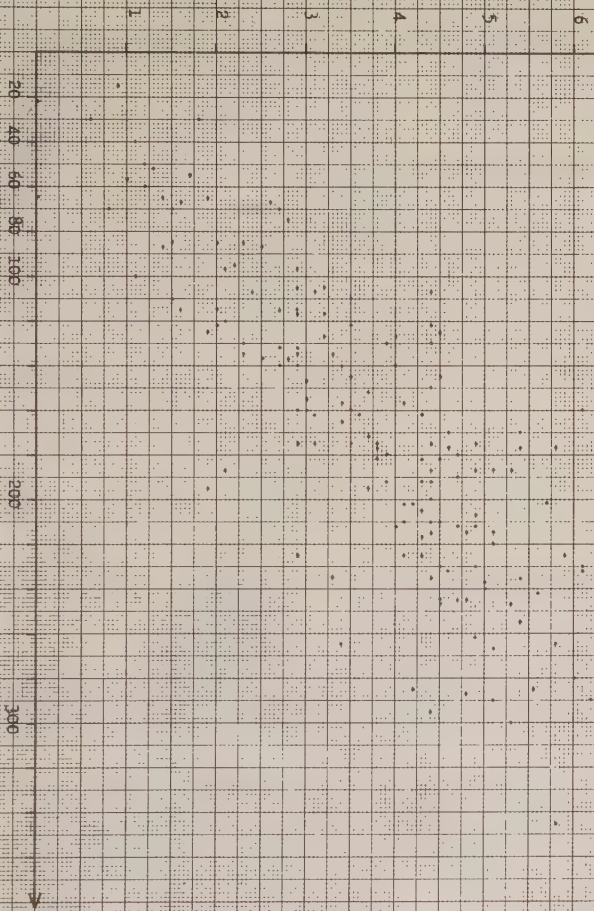
Abb. 6  
 Vergleich zwischen Adolrest und der  
 photometrischen Methode



8. Wertigkeit  
0,1

Abb. 7

Vergleich zwischen Wertigkeit und  
der photometrischen Methode



## 6.. Normalwerte (Einzelaufstellung: siehe Anhang)

Durch Messung der SchE-Aktivität nüchterner Blutspender wurden die Normalbereiche der photometrischen Methode und der Testpapiermethoden bestimmt. Für die photometrische Methode wurde an 17 Blutspendern der Normalbereich ( $\bar{x} \pm 2s$ ) 102,0 E - 279,0 E berechnet, wobei der Mittelwert ( $\bar{x}$ ) 190,88 E und die Standardabweichung (s) 44,24 E betrug.

Er liegt etwas unter dem von BOCKENDAHL und AMMON (85) angegebenen Werten. Mit Acholest wurde bei einem Mittelwert von 13,88 Min. (17 Blutspender) und einer Standardabweichung von 3,51 Min. als Maximalaktivität 9 Min., als Minimalaktivität 21,5 Min. festgestellt.

Aus dem Normalbereich  $\bar{x} \pm 2s = 13,88 \text{ Min.} \pm 7,02 \text{ Min.}$  ergab sich folgende Einteilung:

| Acholest - Zeit | SchE - Aktivität |
|-----------------|------------------|
| Min.            |                  |
| <hr/>           |                  |
| unter 7         | "erhöht"         |
| 7 - 21          | "normal"         |
| über 21         | "erniedrigt"     |

Diese Werte stimmen gut mit den Ergebnissen anderer Untersucher überein (Tabelle 10,11)

Als Mittelwert der mit Merckotest bestimmten SchE-Aktivitäten von 26 Blutspendern wurden 4,3 U/ml bei einer Standardabweichung von 0,65 U/ml erhalten. Die Spanne 3,0 U/ml bis 5,6 U/ml wurde als Normalbereich festgelegt.

HÄRTEL, GROSS und LANG (73) bestimmten die Häufigkeitsverteilung der SchE-Aktivität bei 101 Blutspendern. Sie fanden einen Normalbereich von 3,0-5,7 U/ml.

Tabelle 10

Mittelwerte und Standardabweichungen der mit Acholest bei gesunden Erwachsenen (68, 71, 79) und normalen Reifgeborenen (Nabelschnurblut) (80) bestimmten SChE-Aktivitäten

| Autoren | Anzahl der Fälle | $\bar{x}$ | s          | Maximal-<br>aktivität | Minimal-<br>aktivität |
|---------|------------------|-----------|------------|-----------------------|-----------------------|
| (79)    | 10               | 11,8      | $\pm 3,0$  | 7                     | 19                    |
| (78)    | 65               | 12,46     | $\pm 3,46$ | 6                     | 17                    |
| (68)    | 99               | 12,8      | $\pm 2,71$ | 5                     | 19                    |
| (80)    | 186              | 14,2      |            |                       |                       |
| (71)    | 130              | 14,35     | $\pm 3,71$ | 8                     | 24                    |
| (86)    | 43               | 11,9      | $\pm 2,8$  | 8                     | 19                    |

Tabelle 11

Unterteilung der SChE-Aktivität mittels Acholest-Zeit (Min.)

| Aktivität der SChE | Acholest-Hersteller | O.HAMMER (77) | E.KUNTZ (86) |
|--------------------|---------------------|---------------|--------------|
| erhöht             | unter 5             | 5 - 12        | 6            |
| normal             | 6 - 18              | 12 - 20       | 7 - 19       |
| erniedrigt         | 19 - 35             | 20 - 35       | 20 - 35      |
| stark erniedrigt   | 35 - 150 und mehr   | 35 - 150      | 35           |

## II. Klinische Untersuchungen

(Zur Messung der SCHE-Aktivität wurde die Testpapiermethode Merckotest-Cholinesterase verwendet).

### 1. SCHE-Aktivität bei Lebererkrankungen

Da als Produktionsstätte der SCHE das Leberparenchym anzusehen ist, kann man bei einer Schädigung dieser Zellen eine geringere Produktion des Fermentes und damit einen Abfall des Serumspiegels erwarten (94, 62).

#### a) Hepatitis epidemica

Tabelle 12 zeigt die nach verschiedenen Zeitintervallen seit Auftreten der Ikterus bestimmten SCHE-Aktivitäten und die mit dem gleichen Serum bestimmten Werte

|                                      |                                              |
|--------------------------------------|----------------------------------------------|
| der Takataprobe                      | (nach Mancke-Sommer in mg%),                 |
| der Thymolprobe                      | (nach Mac Lagan in Trübungseinheiten T. E.), |
| des Bilirubins                       | (nach Jendrassik, Cleghorn, Grof in mg%),    |
| der Glutamat-Pyruvat-Transaminase    | (SGPT in mE,) und                            |
| der Glutamat-Oxalazetat-Transaminase | (SGOT in mE.)                                |

von 15 Patienten mit Hepatitis epidemica.

Bei den Patienten Nr. 1-8 wurden die Serumwerte vor Einsetzen der Therapie bestimmt, die Patienten Nr. 9-15 standen unter Behandlung. Die SCHE-Aktivität war in 12 Fällen normal, in 2 Fällen erniedrigt und in einem Fall erhöht. Sie verhielt sich also recht uncharakteristisch. Auch wenn man berücksichtigt, daß sich die Patienten ja in verschiedenen

Tabelle 12

Einzelbestimmungen der SChE - Aktivität bei Pat. mit Hepatitis epid.

| Pat.<br>Nr. | Tag nach<br>Ikterus-<br>Beginn | Behand-<br>lungs-<br>tag | SChE<br>u/ml | Bilir.<br>mg % | Tak.<br>mg % | Thym.<br>TE. | SGPT<br>mE. | SGOT<br>mE. |
|-------------|--------------------------------|--------------------------|--------------|----------------|--------------|--------------|-------------|-------------|
| 1           | 5.                             | -                        | 2,7          | 6,68           | 70           | 120,0        | 48          | 180         |
| 2           | 47.                            | -                        | 3,2          | 6,50           | 60           | 120,0        | 43          | 22          |
| 3           | 2.                             | -                        | 3,7          | 6,32           | 90           | 6,3          | 107         | 53          |
| 4           | 11.                            | -                        | 4,0          | 2,82           | 90           | 6,3          | 393         | 182         |
| 5           | 9.                             | -                        | 4,2          | 6,68           | 40           | 120,0        | 180         | 450         |
| 6           | 15.                            | -                        | 4,3          | 14,50          | 90           | 120,0        | 675         | 455         |
| 7           | 4.                             | -                        | 4,7          | 7,69           | 90           | 16,4         | 9           |             |
| 8           | 6.                             | -                        | 6,3          | 2,38           | 100          | 6,8          | 624         | 230         |
| 9           | 14.                            | 6.                       | 1,9          | 17,50          |              | 4,7          | 320         | 140         |
| 10          | 12.                            | 6.                       | 3,8          | 5,16           | 100          |              | 34          | 17          |
| 11          | 34.                            | 32.                      | 3,9          | 3,00           |              |              | 99          | 24          |
| 12          | 36.                            | 21.                      | 4,8          | 2,16           |              |              | 113         | 113         |
| 13          | 16.                            | 13.                      | 5,3          | 1,67           | 90           | 4,7          | 113         | 33          |
| 14          | 30.                            | 25.                      | 4,3          | 11,0           | 100          | 14,4         | 14          |             |
| 15          | 41.                            | 34.                      | 3,8          |                | 50           | 12,4         | 14          |             |

Stadien der Erkrankungen befanden, bekommen diese Einzelbestimmungen keinen Aussagewert. Es ließ sich keine Beziehung zwischen der Dauer des Ikterus bis zur Bestimmung der SCHE und der Höhe der Fermentaktivität feststellen. Ebenso trat kein Unterschied in der SCHE-Aktivität der un- behandelten und behandelten Fälle auf. Betrachtet man nur die unbe- handelten Fälle, wird deutlich, daß der SCHE-Bestimmung zur Diagnose der Hepatitis epidemica gegenüber der Bestimmung der Transaminasen und dem Nachweis der Serumeiweißveränderungen keine Bedeutung zukommt. Bei einigen Patienten (Pat. Nr. 1, 5, 7, 8, 9,) bestimmten wir während ihres Klinikaufenthaltes mehrmals die SCHE (Tabelle 12a, Abb.8). Es fand sich dabei ein charakteristischer Kurvenverlauf:

In der 2. und 3. Krankheitswoche Abfall der SCHE-Aktivität mit an- schließendem Wiederanstieg, dessen Steilheit jedoch verschiedene Grade erreichte.

Die SCHE-Aktivität sank nicht in allen Fällen auf absolut erniedrigte Werte ab, d.h. obwohl es auch hier zu einem Absinken der SCHE-Aktivität kam, wurden keine Werte erreicht, die deutlich unter 3,0 U/ml lagen. Besonders bei den Patienten Nr. 8 und 5 ließ sich dieser relative Aktivitätsabfall erkennen. Bei Pat. Nr. 8 - einem Fall mit anikterischer Hepatitis - lagen die SCHE-Werte zu Beginn der Erkrankung deutlich über 5,6 U/ml und sanken zwischen dem 14. und 22. Tag nach Ikterusbeginn nur in den Normalbereich ab.

Die Verlaufskurve des Pat. Nr. 5 bewegte sich - abgesehen von einem Grenzwert am 20. Tag nach Ikterusbeginn - immer im Normalbereich zwischen 3,0 und 5,6 U/ml. Zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes sind die absoluten Werte nicht zu verwenden, jedoch läßt die Tendenz der Verlaufskurve Rück- schlüsse auf das Stadium der Erkrankung zu.

Bei den Patienten Nr. 1 und 9 traten schon zu Beginn der Erkrankung auch absolut, d.h. unter 3,0 U/ml erniedrigte SCHE-Aktivitäten auf. Beide

Patienten zeigten einen verzögerten Heilungsverlauf. Dieser Befund spricht dafür, daß der SCHE-Bestimmung bei der Hepatitis eine prognostische Bedeutung zukommt. Schon initial deutlich erniedrigte Werte sind ein Hinweis a) auf eine eventuelle Vorschädigung der Leber und b) auf eine Langsamere Heilungstendenz, die sich auch in dem relativ flachen Wiederanstieg der SCHE-Aktivität bei Pat. Nr. 9 ausdrückte.

Pat. Nr. 5 und 7 zeigten im Krankheitsverlauf keine Besonderheiten. Dem entsprach die Steilheit des Aktivitätsanstieges, wobei allerdings bei Pat. Nr. 5 die Kurve nicht linear, sondern nach Art einer "Kletterkurve" verlief.

Ein Vergleich der Verlaufskurven des Bilirubins der Transaminasen, der Labilitätsproben (Pat. Nr. 5, 9, 8) und der SCHE unterstreicht diese prognostische Bedeutung der SCHE-Bestimmung (Abb. 9).

Eine eindeutige Beziehung der SCHE zu den Serumlabilitätsproben war nicht erkennbar. Bei Pat. Nr. 8 und 9 verlief sie während der gesamten Beobachtungsdauer im normalen bis leicht pathologischen Bereich, bei Pat. Nr. 5 blieben die Werte der Thymolprobe über 20,0 TE, während die Werte der Takataprobe von 40 auf 80 mg% anstiegen und damit eine gewisse Parallelität zur Kurve der SCHE-Aktivität zeigten.

Für die Differentialdiagnose des Ikterus ist die Bestimmung der Transaminasen wertvoller als die Bestimmung der SCHE. SGPT und SGOT geben ein Bild vom aktuellen Stand des Krankheitsprozesses, während die SCHE das Maximum ihres relativen Aktivitätsabfalles erst dann erreicht, wenn die Transaminasen schon wieder dem Normalbereich zustreben. Im Ausheilungsstadium erfolgt der relative Aktivitätsanstieg der SCHE, während Bilirubin und Transaminasen eine uncharakteristische Aktivität zeigen. Diese zeitliche Verschiebung läßt auf die verschiedenen Ursachen der Fermentaktivitätsänderungen schließen. Untergang einzelner Leberzellen

führt zum Freiwerden der zellständigen Transaminasen, während das Absinken der SCHE auf eine verminderte Produktion im übrigen Leberparenchym hindeutet. Umgekehrt könnte dann der relative SCHE-Anstieg in der Ausheilungsphase eine normalisierte oder sogar erhöhte CHE-Produktion bedeuten. Bei erhöhter Produktion müßten jedoch im Rekonvaleszenzstadium zumindest relativ erhöhte CHE-Werte im Serum auftreten. Strehler und Meyer (95) werten diesen Anstieg auf übernormale Werte nach Hepatitis epidemica als Zeichen einer guten Prognose und führten ihn auf eine "hepatische Überfunktion" zurück.

Da aber in den meisten Fällen der individuelle Normalwert des Patienten nicht bekannt ist, dürfte es schwierig sein, zu beurteilen, ob die SCHE-Aktivität überschießend angestiegen ist, oder nur den Ausgangsspiegel erreicht hat.

Tabelle 12a

Verlaufskontrolle der SchE - Aktivität bei Pat. mit Hepatitis epidemica

| Pat.<br>Nr. | Tag nach<br>Ikterus-<br>beginn | Behand-<br>lungs-<br>tag | SchE<br>u/ml | Bilir.<br>mg % | Tak.<br>mg % | Thym.<br>T.E. | SGPT<br>m E | SGOT<br>m E |
|-------------|--------------------------------|--------------------------|--------------|----------------|--------------|---------------|-------------|-------------|
| 1           | 5.                             | -                        | 2,7          | 6,68           | 70           | ü.20,0        | 48          | 180         |
|             | 9.                             | 4.                       | 2,8          | 3,41           | 70           | " 20,0        | 148         | 36          |
|             | 16.                            | 11.                      | 2,2          | 1,02           | 90           | " 20,0        | 56          | 33          |
| 5           | 9.                             | -                        | 4,2          | 6,68           | 40           | " 20,0        | 180         | 450         |
|             | 13.                            | 4.                       | 3,9          | 7,68           | -            | -             | 450         | 135         |
|             | 15.                            | 11.                      | 4,3          | 6,50           | 40           | " 20,0        | 270         | 110         |
|             | 20.                            | 16.                      | 2,9          | 2,16           | 40           | " 20,0        | 88          | 21          |
|             | 23.                            | 19.                      | 3,6          | 1,77           | 50           | " 20,0        | 53          | 15          |
|             | 27.                            | 23.                      | 3,9          | 1,57           | 70           | " 20,0        | 49          | 16          |
|             | 31.                            | 27.                      | 3,0          | 1,38           | 60           | " 20,0        | 32          | 15          |
|             | 35.                            | 31.                      | 3,8          | 1,29           | 60           | " 20,0        | 25          | 12          |
|             | 42.                            | 38.                      | 3,1          | 1,38           | 80           | " 20,0        | 29          | 18          |
|             | 47.                            | 43.                      | 4,4          | 1,38           | 70           | " 20,0        | 34          | 27          |
|             | 49.                            | 45.                      | 5,3          | 1,02           | 80           | " 20,0        | 32          | 20          |
| 7           | 4.                             | -                        | 4,7          | 7,64           | 90           | " 20,0        | 9           |             |
|             | 7.                             | 3.                       | 4,4          | 9,26           | 100          | " 20,0        | 480         | 255         |
|             | 14.                            | 10.                      | 4,0          | 8,30           | 90           | " 20,0        | 820         | 525         |
|             | 21.                            | 17.                      | 2,6          | 2,27           | 90           | " 20,0        | 157         | 24          |
|             | 22.                            | 18.                      | 2,7          | 1,77           | 100          | " 20,0        | 101         | 24          |

Fortsetzung Tabelle 12a

| Pat.<br>Nr. | Tag nach<br>Ikterus-<br>beginn | Behand-<br>lungs-<br>tag | SChE<br>u/ml | Bilir.<br>mg % | Tak.<br>mg % | Thym.<br>T.E. | SGPT<br>m E | SGOT<br>m E |
|-------------|--------------------------------|--------------------------|--------------|----------------|--------------|---------------|-------------|-------------|
| 8           | 6.                             | -                        | 6,3          | 2,38           | 100          | 16,4          | 624         | 230         |
|             | 11.                            | 5.                       | 6,1          | u.1,00         | 100          | 8,5           | 165         | 33          |
|             | 13.                            | 7.                       | 6,1          |                |              |               | 113         | 26          |
|             | 18.                            | 12.                      | 4,6          | u.1,00         | 100          | 9,7           | 72          | 27          |
|             | 20.                            | 14.                      | 4,9          | 1,11           | 100          | 11,4          | 59          |             |
|             | 25.                            | 21.                      | 5,8          | u.1,00         | 100          | 9,7           | 36          | 15          |
| 9           | 14.                            | 6.                       | 1,9          | 17,15          |              | 6,8           | 320         | 140         |
|             | 15.                            | 7.                       | 2,1          | 16,15          |              | 6,8           |             |             |
|             | 18.                            | 10.                      | 1,7          | 9,75           | 90           | 5,2           | 124         | 52          |
|             | 22.                            | 14.                      | 1,6          | 5,32           | 100          | 5,8           | 65          | 35          |
|             | 25.                            | 17.                      | 1,9          | 4,45           | 100          | 6,3           | 63          | 27          |
|             | 32.                            | 24.                      | 2,2          | 2,94           | 90           | 7,9           | 29          | 18          |
|             | 35.                            | 27.                      | 2,9          | 2,16           | 90           | 7,9           | 21          | 14          |
|             | 39.                            | 31.                      | 3,1          | 1,87           | 100          | 8,8           | 16          | 11          |
|             | 43.                            | 35.                      | 3,4          | 1,48           | 100          | 9,7           | 14          | 14          |

Abb. 8  
Verlauf der SGPT-Aktivität bei Hepatitis epidemica

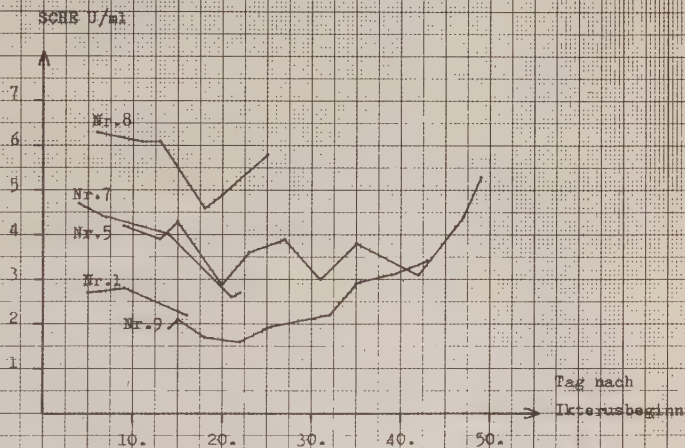
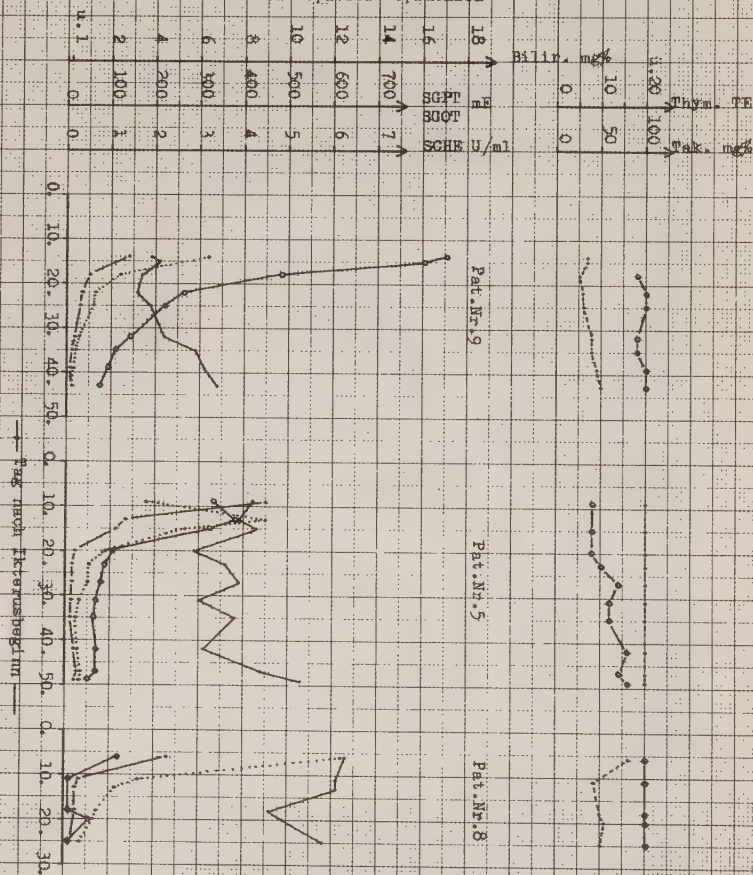


Abb. 9  
Verlaufskurven der SCHE, SGPT, SCOT,  
des Serumbilirubins,  
der Takatareaktion,  
der Thymolprobe  
bei Hepatitis epidemica



b) Chronische Hepatitis und chronische Hepatitis

mit Übergang in Cirrhose

Bei 4 Patienten (Nr. 16-19) mit bioptisch gesicherter chronischer Hepatitis war die SChE-Aktivität in 3 Fällen erniedrigt, in einem Fall normal. Die ebenfalls bioptisch gesicherten chronischen Hepatitiden mit Übergang in Cirrhose (Pat. Nr. 20-26) wiesen bis auf Patient Nr. 20 und Nr. 57 alle eine erniedrigte Aktivität auf.

Tabelle 13 bringt eine Zusammenstellung der SChE-Aktivitäten mit den Ergebnissen der am gleichen Tag durchgeführten

Takataprobe,

Thymolprobe,

Bromsulphaleinprobe (Normalwert bis 0,2 mg% Retention nach 1 Std.), der Bilirubinbestimmung und der

Elektrophorese (Albumin in rel.%, Gamma-Glob. in rel.%).

Die normale SChE-Aktivität des Patienten Nr. 16 entsprach dem histologischen Befund "Leberzyylinder mit herdförmiger uncharakteristischer Mesenchymaktivierung, die teilweise nahezu das Bild einer chronischen Hepatitis erreicht" und der klinischen Diagnose "leichte chronische Hepatitis". Die Patienten Nr. 20 und 57 zeigten trotz der beginnenden Cirrhose eine SChE-Aktivität an der unteren Grenze der Norm.

Obwohl die SChE-Aktivität bei den Patienten 17, 20, 57, 21, 22, und 23 im Normalbereich oder nur knapp unter der unteren Normalgrenze lagen, kann ihre Bestimmung doch in Verbindung mit anderen Leberfunktionsproben und dem klinischen Befund als Hinweis auf eine deutliche Veränderung des Leberparenchyms und seiner Funktionen angesehen werden.

Ein normaler SChE-Wert deutet wohl auf einen guten Funktionszustand der Leber hin, kann jedoch das Vorliegen einer chronischen Hepatitis oder einen beginnenden Parenchyumbau nicht ausschließen.

Tabelle 13

SchE-Aktivität bei chronischer Hepatitis und chronischer Hepatitis  
mit Übergang in Cirrhose

| Pat. | SchE  | Bilir. | Tak. | Thym. | Gesamt | Albumin | Gamma | Bromsul- |
|------|-------|--------|------|-------|--------|---------|-------|----------|
| Nr.  | U./ml | mg %   | mg % | TE    | Eiweiß | %       | Glob% | phalein  |
|      |       |        |      |       | g %    |         |       | mg %     |
| 16   | 4,1   | u.1,00 |      |       | 7,0    | 48,5    | 18,5  | 0,18     |
| 17   | 2,8   | 1,02   | 90   | ü20,0 | 7,3    | 44,4    | 21,3  | 1,13     |
| 18   | 2,2   | u.1,00 | 100  |       |        |         |       | 0,55     |
| 19   | 2,1   | u.1,00 | 100  | 2,9   |        |         |       |          |
| 20   | 3,0   | 1,02   | 50   | ü20,0 | 8,5    | 36,9    | 39,5  | 0,75     |
| 57   | 3,0   |        | 40   | ü20,0 | 9,0    | 41,0    | 35,1  |          |
| 21   | 2,9   | u.1,00 | 100  |       | 6,7    | 62,5    | 16,5  | 0,68     |
| 22   | 2,8   | u.1,00 |      |       | 7,8    | 52,4    | 17,9  | 0,62     |
| 23   | 2,7   |        | 40   |       | 7,3    | 43,4    | 30,2  |          |
| 24   | 2,5   | u.1,00 | 50   |       |        |         |       | 0,28     |
| 25   | 2,1   | 1,11   | 100  | 14,4  | 7,4    | 51,6    | 20,1  |          |
| 26   | 1,8   | u.1,00 | 30   | ü20,0 | 6,7    |         |       | 0,55     |

### c) Lebercirrhose

Entsprechend dem Verlust an funktionstüchtigem Leberparenchym und damit der Produktionsstätte der SchE fand sich bei allen untersuchten Patienten mit Lebercirrhose (Nr. 27-41) ein erniedrigter Cholinesterase-Spiegel im Serum (Tabelle 14).

Außer bei den Patienten Nr. 28, 36, 37 und 41 sind die Diagnosen bi-optisch, laparoskopisch oder autopsisch gesichert.

Es ließ sich deutlich erkennen, daß eine Korrelation zwischen der Größe der Funktionseinschränkung der Leber und der Erniedrigung der SchE besteht. Die Fälle mit kompensierten Cirrhosen (Nr. 27-30) ergaben mit 2,7-2,8 U/ml mäßig verminderte SchE-Aktivitäten, die Fälle mit de-kompensierter Cirrhose (Nr. 32-41) jedoch stark erniedrigte Werte. Patient Nr. 31 stellte sowohl nach dem klinischen Befund wie auch in der Höhe des SchE-Spiegels einen Übergang vom kompensierten zum dekompen-sierten Stadium dar.

Mit fortschreitender relativer Albuminverminderung bzw. Gammaglobulin-erhöhung sank die SchE-Aktivität ab. Eine Ausnahme bildete Patient Nr. 33. Trotz der fortgeschrittenen Lebercirrhose blieben alle Lebertests außer der SchE lange Zeit normal. Die Leberpunktion brachte den Befund: "Leber-cirrhose mit hochgradiger Epithel- und Sternzellsiderose". Außerdem bestand ein Diabetes mellitus und eine Knochenmarkshypoplasie. Die Takata-probe wurde erst etwa 3 Monate nach Bestimmung der SchE und 10 Tage ante exitum pathologisch (50 mg%).

Dieser Befund und die Tatsache, daß im dekompenzierten Stadium der Erkrankung niedrigere SchE-Aktivitäten gefunden wurden als im kompen-sierten, lassen die Bestimmung der SchE als wertvolle Methode zur Beurteilung der Leberfunktion bzw. des Leberparenchyumbaues erscheinen.

Tabelle 14

SchE-Aktivität bei Lebercirrhose

| Pat.<br>Nr. | SchE<br>U/ml | Bilir.<br>mg % | Tak.<br>mg % | Thym.<br>TE | Gesamt-<br>Eiweiß<br>g % | Albumin<br>% | Gamma-<br>Glob%<br>% | Bromsul-<br>phälein<br>nach 1Std<br>mg % |
|-------------|--------------|----------------|--------------|-------------|--------------------------|--------------|----------------------|------------------------------------------|
| 27          | 2,8          | u.1,00         | 50           | ü.20,0      | 6,7                      |              |                      | 0,79                                     |
| 28          | 2,8          | 1,02           | 70           | 17,0        | 7,2                      | 50,5         | 22,0                 |                                          |
| 29          | 2,7          | 1,11           | 50           | 19,0        | 8,2                      | 44,2         | 31,6                 | 1,14                                     |
| 30          | 2,7          | 1,11           | 50           | ü.20,0      | 8,2                      | 40,7         | 26,2                 | 1,11                                     |
| 31          | 2,4          | 1,38           | 70           | ü.20,0      | 7,0                      | 45,3         | 26,8                 | 1,80                                     |
| 32          | 2,2          | 1,11           | 40           | ü.20,0      | 6,7                      | 43,8         | 35,9                 | 2,18                                     |
| 33          | 2,1          | u.1,00         | 90           | 12,1        | 7,2                      | 56,3         | 19,5                 |                                          |
| 34          | 2,0          | u.1,00         | 50           | ü.20,0      | 8,4                      | 30,5         | 27,2                 | 2,43                                     |
| 35          | 2,0          | 27,20          | 40           | ü.20,0      | 9,1                      | 34,6         | 46,4                 |                                          |
| 36          | 1,9          | 5,80           | 40           | ü.20,0      | 8,2                      | 38,9         | 32,8                 | 2,04                                     |
| 37          | 1,5          | 2,60           | 30           | ü.20,0      | 8,5                      | 32,4         | 46,0                 | 1,95                                     |
| 38          | 1,4          | 4,30           | 50           |             | 8,3                      | 31,5         | 34,4                 |                                          |
| 39          | 1,2          | 1,57           | 40           | 10,7        | 6,2                      | 38,8         | 33,0                 |                                          |
| 40          | 1,2          | 2,94           | 30           | ü.20,0      | 7,5                      | 35,6         | 43,8                 |                                          |
| 41          | 0,9          | 2,71           | 30           | ü.20,0      | 6,6                      | 25,6         | 55,1                 |                                          |

Wiederholte Bestimmungen ergaben, daß die SchE nicht wie bei der akuten Hepatitis einen Kurvenverlauf mit Sturz und Wiederanstieg der Aktivität zeigt, sondern mit geringen Schwankungen konstant erniedrigt bleibt (Tabelle 15).

Tabelle 15

| Pat.<br>Nr. | Tage nach<br>erster Bestimmung | SchE |
|-------------|--------------------------------|------|
| 29          | -                              | 2,7  |
|             | 68                             | 2,5  |
| 36          | -                              | 1,9  |
|             | 13                             | 1,8  |
|             | 14                             | 1,7  |
|             | 26                             | 1,5  |
| 39          | -                              | 1,2  |
|             | 1                              | 1,3  |
|             | 76                             | 1,1  |
|             | 99                             | 1,4  |
| 41          | -                              | 0,9  |
|             | 10                             | 0,7  |
|             | 12                             | 0,7  |
|             | 17                             | 0,5  |
|             | 20                             | 0,6  |
|             | 24                             | 0,9  |
|             | 28                             | 0,0  |

d) SCHE-Aktivität und Lebermorphologie (Abb. 10)

Durch Laparaskopie und Leberbiopsie ist es möglich geworden, den Ausfall eines Laboratoriumstestes zur Leberstruktur in Beziehung zu setzen. Dieser Weg gestattet es, von der morphologischen Seite her eine Aussage über die Brauchbarkeit eines Leberfunktionstestes zu erhalten.

Vergleiche mit der Lebermorphologie ermöglichen es, den Grad der Parenchymveränderung festzustellen, der dem pathologischen Laboratoriumsbefund entspricht. Umgekehrt läßt sich dann die Frage beantworten, welchem morphologischen Substrat die mit dem Test gemessene Funktionsstörung äquivalent ist, oder ob nur undeutliche Beziehungen zwischen Laboratoriumsbefund und Lebermorphologie bestehen.

Die Ergebnisse der SCHE-Bestimmung konnten wir in 60 Fällen mit dem morphologischen Leberbefund (Biopsie: 58, Laparaskopie: 7, Sektionsbefund: 3) vergleichen. Das Zeitintervall zwischen beiden Untersuchungen betrug - außer bei den Lebercirrhosen - höchstens  $\pm 7$  Tage.

Nach dem morphologischen Befund ergab sich folgende Aufschlüsselung:

Tabelle 16.

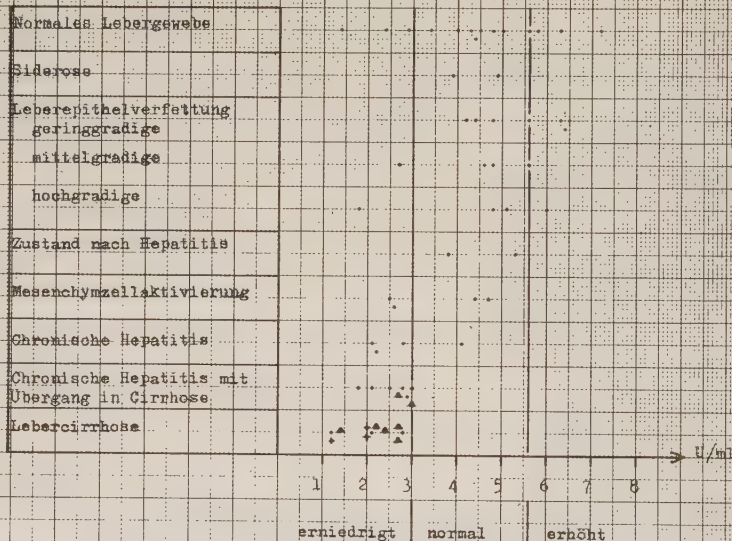
Von 27 Hypocholinesteraseämien entfielen 20 (=74%) auf die morphologischen Diagnosen "Chronische Hepatitis", "Chronische Hepatitis mit Übergang in Cirrhose" und "Lebercirrhose". Geht man von den morphologischen Befunden aus, ergaben 3 (=13%) von 23 Fällen der Befundgruppe Chronische Hepatitis, Chronische Hepatitis mit Übergang in Cirrhose, Lebercirrhose eine normale SCHE-Aktivität.

Dagegen zeigten 3 (=21,5%) von 14 Fällen mit "normalem Lebergewebe" eine Hypocholinesteraseämie. Es handelte sich um die Pat. Nr. 124 (Bronchialkarzinom), Nr. 146 (Chron. Toxoplasmose) und Nr. 150 (Anämie mit hämolytischer Komponente)

Tabelle 16

| Befund                   | Anzahl<br>der<br>Fälle | unter<br>3,0<br>U/ml | 3,0-5,6<br>U/ml | über<br>5,7<br>U/ml | Pat.Nr.                                      |
|--------------------------|------------------------|----------------------|-----------------|---------------------|----------------------------------------------|
| Normales Lebergewebe     | 14                     | 3                    | 8               | 3                   | 58,65,70,105,<br>106,116,124,<br>140,146-150 |
| Siderose                 | 2                      | -                    | 2               | -                   | 153,154                                      |
| Leberepithelverfettung   | 7                      | -                    | 4               | 3                   | 42,44,45,47,<br>49,53,54                     |
| geringgradige            |                        |                      |                 |                     |                                              |
| mittelgradige            | 4                      | 1                    | 3               | -                   | 46,50,52,55                                  |
| neben uncharakterist.    |                        |                      |                 |                     |                                              |
| Mesenchymaktivierung     |                        |                      |                 |                     |                                              |
| hochgradige              | 4                      | 1                    | 2               | 1                   | 43,48,51,56                                  |
| neben uncharakterist.    |                        |                      |                 |                     |                                              |
| Mesenchymaktivierung     |                        |                      |                 |                     |                                              |
| Zustand nach Hepatitis   | 2                      | -                    | 2               | -                   | 13,15                                        |
| Mesenchymzellaktivierung | 4                      | 2                    | 2               | -                   | 80,88,151,152                                |
| Chron. Hepatitis         | 4                      | 3                    | 1               | -                   | 16-19                                        |
| Chron. Hepatitis mit     |                        |                      |                 |                     |                                              |
| Übergang in Cirrhose     | 8                      | 6                    | 2               | -                   | 20-26,57                                     |
| Lebercirrhose            | 11                     | 11                   | -               | -                   | 27,29-35,38-40                               |
|                          | 60                     | 27                   | 26              | 7                   |                                              |

Abb. 10  
SGHS-Aktivität und Lebermorphologie



- Leberbiopsie
- △ Laparoskopie
- + Sektionsbefund

Diese Zahlen bedeuten, daß man nur mit einer geringen Treffsicherheit allein vom Ausfall der SCHE-Bestimmung auf das morphologische Substrat der Leber schließen kann. Die Methode erfaßt zwar mit ziemlicher Vollständigkeit (bei Lebercirrhose 100%) schwere Strukturveränderungen der Leber, sie ist aber nicht so spezifisch, daß bei pathologisch erniedrigten Werten das Vorhandensein eines "normalen Lebergewebes" ausgeschlossen ist. Die Bedeutung der SCHE-Bestimmung als Funktionsprobe wird dadurch nicht geschmälert, denn wahrscheinlich führen schon Stoffwechselveränderungen, die noch keinen Niederschlag im morphologischen Leberbild gefunden haben, zu einem Abfall des SCHE-Spiegels bzw. geben erniedrigte SCHE-Werte bei histologisch normalen Leberbefund einen deutlichen Hinweis auf chronisch konsumierende Erkrankungen.

Interessant erscheint der Befund der Hypercholinesterasämie bei 4 (=27,6) von 15 Fällen mit Leberepithelverfettung. Die klinische Diagnose der Fettleber ist schwierig, da der Untersuchungsbefund und die blutchemischen Untersuchungen häufig nicht ausgeprägt sind. Durch Funktionsprüfungen ist oft die Unterscheidung vom Frühstadium der Cirrhose nicht möglich. Eine exakte Diagnose kann erst durch die Laparaskopie und Biopsie gestellt werden (96). Ein Vergleich zwischen den SCHE-Werten der Fälle "Leberepithelverfettung" und "Chronische Hepatitis mit Übergang in Cirrhose" ergibt, daß die SCHE-Bestimmung hier zwar nicht absolut klärend eingesetzt werden kann, doch ist es bei SCHE-Werten über 4,3 U/ml (Mittelwert bei Blutspendern) unwahrscheinlich, daß schon ein stärkerer Parenchyumbau vorliegt.

Eine Erhöhung der SCHE-Aktivität trat neben den 4 Fällen mit Leberepithelverfettung auch bei 3 Fällen mit der histologischen Diagnose "normales Lebergewebe" auf. Bei diesen 7 Patienten konnte eine ausgeprägte Hyperlipämie festgestellt werden. Die Frage, ob die verstärkte Enzymproduktion im Zu-

sammenhang mit der Störung des Fettstoffwechsels gesehen werden darf, steht offen.

Bei Pat. Nr. 66 mit bioptisch gesichertem Dubin-Johnson-Syndrom lag die SCHE im Normalbereich (3,7 U/ml).

## 2. SchE-Aktivität bei Cholecystopathie/Cholangiopathie und Verschluß- ikterus (Tabelle 17)

In den Fällen mit Cholecystopathie/Cholangiopathie kombinieren sich Steinbildung, entzündliche Prozesse und Motilitätsstörungen.

Die SchE-Aktivität zeigte bei dieser Krankheitsgruppe (Pat. Nr. 68-71, 104, 76-79, 55, 80) uneinheitliche Befunde. Jedoch boten die Patienten mit Hypocholinesteraseämie eine lange Anamnese mit häufigen ikterischen Schüben, so daß eine Mitbeteiligung des Leberparenchyms anzunehmen ist.

Die Zeichen der Cholestase im Sinne eines Verschlußikterus überwogen bei den Pat. Nr. 72-75, 121, 123, 126. Von diesen 7 Fällen ergaben 3 eine normale, 3 eine erniedrigte und 1 Fall eine erhöhte Aktivität. Wegen dieser uncharakteristischen Befunde scheint die SchE-Bestimmung für die Differentialdiagnose Verschlußikterus/Parenchymikterus - sieht man von einem ikterischen Schub bei Lebercirrhose ab - keinen Aussagewert zu besitzen.

Beachtet man aber, daß 2 von den 3 Fällen mit Hypocholinesteraseämie Patienten mit malignen Verschlußikterus betrafen, kann das als Hinweis angesehen werden, daß bei Verschlußikterus mit erniedrigter SchE-Aktivität an eine maligne Ursache gedacht werden muß.

Tabelle 17

SchE-Aktivität bei Erkrankungen der Gallenblase und der Gallenwege

| Pat.<br>Nr. | SchE<br>U/ml | Tak.<br>mg% | Thym.<br>TE | Bilir.<br>mg% | Alk.Ph.<br>BE | Diagnose                          |
|-------------|--------------|-------------|-------------|---------------|---------------|-----------------------------------|
| 68          | 4,7          | 100         | 5,5         | u.1,0         | 8,1           | Cholelithiasis                    |
| 69          | 4,5          | 80          |             | u.1,0         |               | Cholelithiasis                    |
| 70          | 4,3          | 80          | 7,3         | u.1,0         | 8,6           | Cholelithiasis                    |
| 71          | 3,1          | 90          | 20,0        | u.1,0         |               | Cholelithiasis                    |
| 104         | 6,2          | 100         | 18,4        | u.1,0         |               | Cholang. Exog. Adip.              |
| 76          | 5,7          | 100         | 6,5         | u.1,0         |               | Cholang. n. Cholecystekt.         |
| 77          | 5,0          | 90          | 8,2         | u.1,0         |               | Cholang. n. Cholecystekt.         |
| 78          | 3,1          | 100         | 17,0        | u.1,0         |               | Cholang. n. Cholecystekt.         |
| 79          | 2,8          |             | ü.20,0      | u.1,0         |               | Chron.Cholecyst.(ak.Schub)        |
| 55          | 2,7          | 50          | 11,8        | u.1,0         |               | Cholang.,Cholecyst.,Cholelith.    |
| 80          | 2,6          | 100         | 3,3         | u.1,0         |               | Chron.Cholecyst.,Cholelith.       |
| 72          | 5,7          | 100         | 2,5         | 1,38          | 35,2          | Cholelith., Cholangit.            |
| 73          | 4,9          |             |             | 6,5-1,02      | 30,6-17,4     | Akute Cholangitis                 |
| 74          | 3,3          | 90          | 17,5        | 1,38          | 10,3          | Chron. Cholecystitis              |
| 75          | 2,0          | 50          | ü.20,0      | 4,5-1,7       | 24,6          | Cholelithiasis                    |
| 121         | 3,0          |             |             | 2,82          | 32,0          | Pankreaskopfca.                   |
| 123         | 2,4          | 40          | 15,2        | 22,60         |               | Prim.Gallenblasenca.,15Tg.a.exit. |
| 126         | 2,3          | 100         | 1,6         | 11,30         | 19,6          | Pankreaskopfca.                   |

### 3. SchE-Aktivität bei Herzerkrankungen (Tabelle 18)

Als Folge einer Rechtsinsuffizienz kann es zu einer Leberstauung mit Störung der Leberfunktion kommen.

In der Patientengruppe mit Herzerkrankungen war in 8 Fällen (Pat. Nr. 81-88) eine durch Stauung deutlich vergrößerte Leber tastbar, doch lag nur in 2 Fällen (Pat. Nr. 87 und 88) die SchE-Aktivität im pathologisch erniedrigten Bereich. Patient Nr. 88 befand sich wie Patient Nr. 89 im präterminalen Stadium, bei Pat. Nr. 87 bestand gleichzeitig eine chronische Niereninsuffizienz. Bei chron. Cardiopathien dürften erst deutliche Veränderungen des Leberparenchyms eine so starke Erniedrigung der Fermentaktivität bewirken, daß Werte unter 3,0 U/ml erreicht werden. Dies war der Fall bei der Patientin Nr. 29. Bei ihr führte die Laparoskopie mit dem Befund "mittel- bis großknotige Lebercirrhose" zur Diagnose Cirrhose cardiaque.

Bemerkenswert ist der Befund bei Myokardinfarkt (Pat. Nr. 156). Bei sonst normaler Leberfunktion war die SchE erniedrigt. Es stellt sich die Frage, weshalb beim Infarktereignis die Leber als nichtbeteiligtes Organ die SchE-Synthese einschränkt. Möglicherweise spielen auch extrahepatische Faktoren bei Hypocholinesteraseämien eine Rolle.

Heinecker und Mayer (93) sind der Ansicht, daß aus dem infarzierten Gewebe Cholinesterase-Inhibitoren wie z.B. Histamin freierwerden können, die eine Abnahme der SchE vortäuschen. Jedoch konnte hier bis jetzt nach Klugmann und Hambsch (76) noch keine fundierte Beantwortung gefunden werden.

Tabelle 18

SChE- bei Herzerkrankungen

| Pat.<br>Nr. | SChE<br>U/ml | Diagnose, Bemerkungen                               |
|-------------|--------------|-----------------------------------------------------|
| 81          | 5,0          | Allseitige Herzvergrößerung, Diabetes mellitus      |
| 153         | 4,9          | Herzinsuffizienz mit Lungenst., Hypersiderämie      |
| 82          | 4,8          | Cor pulmon., Interst. idiopath. Lungenfibrose       |
| 83          | 4,6          | Dekomp. Herzinsuffizienz, Adipositas                |
| 84          | 4,2          | Dekomp. Herzinsuffizienz, lat. Diabetes mellitus    |
| 85          | 3,5          | Dekomp. Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus         |
| 86          | 3,0          | Allseitige Herzvergrößerung, 6 Tage ante exitum     |
| 156         | 2,8          | Myokardinfarkt                                      |
| 87          | 2,7          | Dekomp. Herzinsuffizienz, Chron. Niereninsuffizienz |
| 29          | 2,7          | Pericarditis constrictiva, Cirrhose cardiaque       |
| 88          | 2,5          | Cor pulmonale, 11 Tage ante exitum                  |
| 89          | 1,5          | Dekomp. Herzinsuffizienz, 5 Tage ante exitum        |

#### 4. SchE-Aktivität bei Nierenerkrankungen

In Tabelle 19 sind die einzelnen Fälle nach der Größe der Kreatininclearance (Normalwert: ca. 130 ml/min) angeordnet. Daneben sind die Werte des Serumkreatinins (Normalwert: 0,8-1,2 mg%),

Serum-Harnstoff-Stickstoff (Normal bis 20 mg%),

Serum-Gesamteiweißes (Normalwert: 6,5-8,0 g%)

und das Ausmaß der Proteinurie angegeben.

Es fand sich kein Zusammenhang zwischen der Höhe des SchE-Spiegels und der Einschränkung der Nierenleistung. Auch bei stark herabgesetzter Kreatininclearance traten noch SchE-Werte im Normalbereich auf. Zwischen SchE-Aktivität und dem Grad der Proteinurie, der Höhe des Blutdruckes (nicht in der Tabelle aufgeführt) und dem Gehalt des Serums an Gesamteiweiß waren ebenfalls keine Beziehungen ersichtlich.

Nur bei dem Pat. Nr. 101 lag die SchE-Aktivität im extrem niedrigen Bereich. Mit 1,6 U/ml war auch bei dem nicht in der Tabelle 18 aufgeführten Pat. Nr. 103 die SchE stark erniedrigt. Es handelte sich hier um einen Patienten mit chronischer Glomerulonephritis, bei dem einen Monat vor der Bestimmung der SchE eine Nierentransplantation vorgenommen worden war. Sowohl Pat. Nr. 103, als auch Patient Nr. 101 waren in einem hochgradig reduzierten Allgemeinzustand.

Überhaupt boten alle Fälle mit SchE-Werten unter 3,6 U/ml im Gegensatz zu Patienten mit höherer SchE-Aktivität ein schwerkrankes Erscheinungsbild.

Auffallend ist die extreme Erhöhung der SchE auf 15,5 U/ml bei Pat. Nr. 92. Die klinische Diagnose "Nephrotisches Syndrom" wurde durch die Nierenbiopsie mit dem Befund "Veränderungen wie bei Nephrohydropose ohne sichere Mitbeteiligung der Glomerula" ergänzt.

Tabelle 19

SchE-Aktivität bei Nierenerkrankungen

| Pat.<br>Nr. | SchE | Kr.-Cl. | Kr.                       | HN   | GEW | Protein-<br>urie |                                                        |
|-------------|------|---------|---------------------------|------|-----|------------------|--------------------------------------------------------|
| 90          | 5,0  | 133     | 0,95                      | 15   | 6,7 |                  | Z.n.Akut.Nierenins.nach<br>Vergift. mit $\text{CCl}_4$ |
| 91          | 5,1  | 99      | 1,15                      | 15   | 7,3 | Opal.            | Z.n.nephr.S.                                           |
| 92          | 15,5 | 89      | 1,30                      | 15   | 4,0 | bis 15g/<br>Tg   | Nephrot. S.                                            |
| 93          | 4,1  | 57,5    | 1,35                      | 15   | 7,8 | Trübg.           | Nephrolith.mit beidseit.<br>Hydronephrose              |
| 94          | 2,9  | 33      | 2,40                      | 32   | 6,2 | Trübg.           | Chron. interstitielle<br>Nephritis                     |
| 95          | 4,7  | 28,2    | 5,15                      | 75,8 | 7,6 | 7,4-8,1          | Chron. Glomerulonephrit.                               |
| 96          | 2,8  | 24,2    | 2,42                      | 53,0 | 6,4 | 5,8              | Chron. Nephritis bei<br>Diab. mell.                    |
| 97          | 5,1  | 19,8    | 3,77                      | 44,7 | 7,9 | Opal.            | Chron. Pyelonephritis                                  |
| 98          | 2,8  | 19,4    | Hämodial.                 |      | 7,0 | 1,4-3,6          | Chron. Glomerulonephrit.                               |
| 99          | 5,1  | 17,0    | 6,03                      | 96   | 6,5 | Opal.            | Chron. Pyelonephritis                                  |
| 87          | 2,7  | 9,1     | 8,00                      | 58   | 6,4 | bis 5,7          | Chron. Pyelonephritis                                  |
| 100         | 3,5  | 8,0     | 8,20                      | 69   | 8,1 | 1,4-9,2          | Glomerulosklerose                                      |
| 101         | 2,0  | 1,2     | Peritoneal-7,0<br>dialyse |      |     | Trübg.           | Chron. Glomerulonephrit.                               |
| 102         | 3,4  | -       | Hämodial.                 |      | 5,8 | 1,2-2,1          | Chron. Glomerulonephrit.                               |
| 155         | 6,1  | 24,3    |                           |      |     |                  | Chron. Pyelonephritis                                  |

## 5. SCHE-Aktivität bei malignen Tumoren und Systemerkrankungen (Tabelle 20)

Bei 20 untersuchten Krebskranken lag die SCHE-Aktivität in 7 Fällen im Normalbereich, in 13 Fällen war die SCHE-Aktivität stark erniedrigt. Es zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit der Enzymaktivität vom Allgemeinzustand der Patienten. Mit zunehmender Kachexie, im präterminalen Stadium der Erkrankung fanden wir eine zunehmende Erniedrigung des SCHE-Spiegels. Im Fall Nr. 133 konnte am Tage des exitus letalis überhaupt keine SCHE-Aktivität mehr nachgewiesen werden.

Demgegenüber befanden sich die Patienten mit normaler SCHE-Aktivität zum Zeitpunkt der Bestimmung in einem guten oder noch ausreichendem Allgemeinzustand.

Es stellt sich die Frage, ob ein erniedrigter SCHE-Spiegel bei Karzinomträgern als Ausdruck einer Metastasierung in die Leber zu werten ist. In den Fällen mit erniedrigter SCHE-Aktivität waren nur bei Pat. Nr. 122 und Pat. Nr. 133 Lebermetastasen deutlich zu palpieren, jedoch zeigten außer Patientin Nr. 127 alle eine gestörte Leberfunktion. Pathologisch erniedrigte SCHE-Werte bei Krebskranken lassen sich demnach offenbar sowohl auf Lebermetastasierung, als auch auf die Allgemeinschädigung des Organismus, die ja auch eine Leberschädigung bedeuten kann, zurückführen.

Eine bemerkenswerte Ausnahme bildet der Fall Nr. 127. Trotz eines guten Allgemeinzustandes war die SCHE deutlich erniedrigt, während alle anderen Serumwerte sich im Normalbereich befanden. Die Patientin erhielt nach der Operation eines inkurablen Rektumkarzinoms eine Gammatronbestrahlung. Es wäre denkbar, daß durch die Bestrahlung auftretende toxische EW-Zerfallsprodukte zu einer Leberschädigung führten und damit auch zu einem Abfall

Tabelle 20

SchE-Aktivität bei Systemerkrankungen und malignen Tumoren

| Pat.<br>Nr. | SchE<br>U/ml | Diagnose, Bemerkungen                                                   |
|-------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 105         | 6,3          | Lymphogranulomatose, beginnend. Lep.: Unauffälliger LZ                  |
| 106         | 5,8          | V.a. Lymphogranulomatose. Lep.: Unauffälliger LZ                        |
| 107         | 5,5          | Chron. Myelose                                                          |
| 108         | 4,8          | Chron. lymphat. Leukämie                                                |
| 109         | 4,6          | Chron. Myelose                                                          |
| 110         | 4,5          | Retothelsarkom                                                          |
| 111         | 4,3          | Chron. Myelose                                                          |
| 112         | 2,0          | Chron. lymphat. Leukämie, reduz. AZ                                     |
| 113         | 1,9          | Akute aleukäm. Myelose. 16 Tage ante exitum                             |
| 114         | 1,4          | Akute Stammzell-Leukämie. 13 Tage ante exitum                           |
| 115         | 4,9          | Stenosierendes Ösophagusca (noch operabel). Guter AZ und EZ.            |
| 116         | 4,5          | Dissem. bei unbek. Primärherd papilläres Ca., Lep.: Unauf. LZ           |
| 117         | 4,1          | Mammaca. (noch operabel). Guter AZ und EZ                               |
| 118         | 4,1          | Lungenmetast. nach Op. eines Hypernephroms. Guter AZ, Diab. mell.       |
| 119         | 3,5          | Ca. (wenig differenziert) im ob. Mediast. Guter AZ, red. EZ             |
| 120         | 3,2          | Malignes Melanom. Noch ausreichender AZ                                 |
| 121         | 3,0          | Pancreaskopfca., Verschlußikterus                                       |
| 122         | 2,3          | Mammaca., Lebermetast., Marasmus, 10 Wo. ante exitum                    |
| 123         | 2,4          | Prim. Gallenblasenca. (metast.), Verschlußikterus, 15 Tage ante exit.   |
| 124         | 2,4          | Bronchialca., reduz. AZ und EZ, Lep.: Unauffälliger LZ                  |
| 125         | 2,3          | V.a. Pancreasneoplasma, Diab. mell., reduz. AZ                          |
| 126         | 2,3          | Pancreaskopfca. (metast.), Verschlußikterus, red. AZ und EZ             |
| 127         | 2,1          | Rectumca., Nachbestrahlung, ordentlicher AZ und EZ                      |
| 34          | 2,0          | Prim. Leberzellca., decomp. Lebercirrhose, 13 Tage ante exitum          |
| 128         | 1,9          | Magenca. (metastasiert), stark reduz. AZ und EZ                         |
| 129         | 1,9          | Antrumca. (metastasiert), stark reduz. AZ und EZ                        |
| 130         | 1,9          | Blasenca., stark reduz. AZ                                              |
| 131         | 1,1          | Bronchialca., Marasmus, 4 Wo. ante exitum                               |
| 132         | 0,1          | Bauchfellcarcinose nach Nephrekt. wegen Hypernephro., Mar., 4 Wo. exit. |
| 133         | 0,0          | Bronchialca. (metast.), Marasmus, Bestimmung am Tag des exitus          |

der SCHE-Aktivität. Fochem und Formanek (91) jedoch konnten bei 20 röntgenbestrahlten Frauen keinen Zusammenhang zwischen Röntgendosis und Fermentaktivität deutlich machen.

Auch die Behandlung mit Zytostatica läßt die SCHE-Aktivität unbeeinflusst. Die Patienten Nr. 116, 118, 119 wurden mit Endoxan behandelt, die SCHE-Aktivität lag im Normalbereich.

Wie bei den Patienten mit malignen Tumoren konnten auch bei den Patienten mit Systemerkrankungen in den Endstadien der Erkrankungen deutlich erniedrigte Werte der SCHE gemessen werden. (Pat. Nr. 112-114).

Strahlenbehandlung (Pat. Nr. 107, 110) und Behandlung mit Cytostatica (Pat. Nr. 107: Myleran, Pat. Nr. 108: Leukeran, Pat. Nr. 111: Trenimon) scheinen keinen Einfluß auf die SCHE-Aktivität zu haben.

#### 6. SCHE-Aktivität bei Diabetes mellitus

Die SCHE-Aktivität bei Patienten mit Diabetes mellitus lag überwiegend im Normalbereich (Tabelle 21).

Die in den Fällen Nr. 96, 29, 125, 26, 33, 23, 75 gemessene Hypocholinesteraseämie hat ihre Ursache in den weiteren Erkrankungen der betreffenden Patienten. Sie wurden schon in den entsprechenden Krankheitsgruppen aufgeführt.

Bei zwei Patienten (Nr. 134, 42) stellten wir eine deutliche Hypercholinesteraseämie fest. Außer einer Hyperlipämie waren bei diesen Patienten keine eindeutig pathologischen Befunde blutchemisch zu erheben.

Tabelle 21

SCHE-Aktivität bei Diabetes mellitus

| Pat.<br>Nr. | SCHE<br>U/ml | Weitere Erkrankungen, Bemerkungen      |
|-------------|--------------|----------------------------------------|
| 134         | 6,7          | -                                      |
| 42          | 6,5          | Lep.: Fettleber                        |
| 135         | 5,5          | Adipositas                             |
| 136         | 5,4          | -                                      |
| 81          | 5,0          | Herzinsuffizienz                       |
| 52          | 4,6          | Atroph. Gastr., Lep.: Fettleber        |
| 137         | 4,5          | Hyperthyreose                          |
| 118         | 4,1          | Lungenmetast. eines Hypernephroms      |
| 138         | 3,7          | Psychomot. Epilepsie                   |
| 85          | 3,5          | Herzinsuff., allg. Gefäßsklerose       |
| 100         | 3,5          | Glomerulosklerose                      |
| 139         | 3,2          | -                                      |
| 96          | 2,8          | Chron. Nephritis, 12 Tage ante exitum  |
| 29          | 2,7          | Pericarditis constr., Cirrhose cardiac |
| 125         | 2,3          | V. a. Pancreasneoplasma, red. AZ       |
| 26          | 1,8          | Chron. Hepatitis mit JG. in Cirrhose   |
| 33          | 2,1          | Lebercirrhose                          |
| 23          | 2,7          | Chron. Hepatitis mit JG. in Cirrhose   |
| 75          | 2,0          | Verschlußikterus bei Cholelithiasis    |

## 7. SCHE-Aktivität und exogene Adipositas

Eine Gruppe des untersuchten Krankengutes setzte sich aus Patienten zusammen, die neben anderen Erkrankungen eine ausgeprägte exogene Adipositas zeigten (Tabelle 22).

Während in den bisher aufgeführten Krankheitsgruppen nur vereinzelt eine Hypercholinesteraseämie gemessen wurde, lag in dieser Gruppe bei 6 von 14 Patienten (40%) die SCHE-Aktivität über 5,6 U/ml, bei allen 14 Patienten über dem an Blutspendern errechneten Mittelwert von 4,3 U/ml.

Allgemein bedingt also die alimentäre Adipositas eine Tendenz zu erhöhten SCHE-Werten. Eine Beziehung zum Grad der Abweichung vom - nach der Broca'schen Formel errechneten - Sollgewicht besteht nicht.

Tabelle 22

SCHE-Aktivität bei alimentärer Adipositas

| Pat.<br>Nr. | SCHE<br>U/ml | Größe<br>cm | Gewicht<br>kg | Übergewicht<br>% |
|-------------|--------------|-------------|---------------|------------------|
| 140         | 7,2          | 168         | 82,5          | 21               |
| 141         | 6,9          | 163         | 85,0          | 35               |
| 64          | 6,9          | 169         | 82,5          | 20               |
| 142         | 6,5          | 160         | 88,0          | 47               |
| 104         | 6,2          | 162         | 119,0         | 92               |
| 143         | 6,0          | 162         | 86,7          | 40               |
| 135         | 5,6          | 171         | 128,0         | 80               |
| 62          | 5,3          | 164         | 87,6          | 37               |
| 63          | 5,3          | 162         | 95,5          | 54               |
| 144         | 4,8          | 180         | 154,0         | 92               |
| 83          | 4,6          | 168         | 103,0         | 51               |
| 69          | 4,5          | 155         | 77,0          | 40               |
| 145         | 4,4          | 175         | 97,0          | 29               |
| 60          | 4,4          | 151         | 68,5          | 34               |

## 8. SCHE-Aktivität und Hyperlipämie

In dem untersuchten Krankengut fand sich in 23 Fällen (Pat.-Nr. 8, 42-45, 59, 64, 72, 76, 92, 104-106, 134, 140-143, 155, 157, 159, 160, 163), die sich auf verschiedene Krankheitsgruppen verteilten, eine Hypercholinesterasämie, d.h. eine SCHE-Aktivität über 5,6 U/ml.

Es erscheint zur Frage der Genese der Hypercholinesterasämien interessant, daß 20 (=87%) dieser 23 Fälle mit erhöhtem SCHE-Spiegel auch eine Erhöhung der Gesamt-Esterfettsäuren zeigten. Im Mittel waren in den 20 Fällen die Gesamt-Esterfettsäuren auf 1,96 mVal/100ml (Normalbereich 0,8-1,2mVal/100ml), die SCHE-Aktivität auf 6,7 U/ml erhöht.

Um festzustellen, ob die SCHE-Aktivität bei Hyperlipämie gegenüber dem SCHE-Mittelwert bei Blutspendern signifikant erhöht ist, wurde bei 61 Patienten mit Gesamt-Esterfettsäure-Werten über 120 mVal/100ml - wobei Patienten mit Leberzirrhose und Kachexie ausgeklammert wurden - im jeweils gleichen Serum die SCHE-Aktivität bestimmt (siehe Anhang).

Es ergab sich bei den untersuchten 61 Patienten der Mittelwert  $\bar{x}_1 = 5,2$  U/ml, bei 26 Blutspendern wurde  $\bar{x}_2 = 4,3$  U/ml (siehe GI6) errechnet.

Die mittlere Abweichung der Differenz  $D = \bar{x}_1 - \bar{x}_2$  beläuft sich nach dem Fehlerfortpflanzungsgesetz auf

$$s_D = \sqrt{s_1^2 + s_2^2}.$$

$$D = 5,2 - 4,3 = 0,9 \quad , \quad \bar{s}_1^2 = 0,046 \quad , \quad \bar{s}_2^2 = 0,016 \quad , \\ s_D = 0,25$$

Eine Differenz der Mittelwerte zweier Meßreihen gilt als

nicht signifikant, wenn  $D < 2s_D$  ,

wahrscheinlich " , wenn  $2s_D < D < 3s_D$  ,

sicher " , wenn  $D > 3s_D$  .

Da  $3 \times 0,25 < 0,9$  , also  $D > 3s_D$  , ergibt sich, daß die Differenz der Mittelwerte der beiden verglichenen Reihen sicher signifikant ist. Daraus folgt, daß die durchschnittliche SchE-Aktivität bei Fällen mit Hyperlipämie signifikant höher ist als bei Blutspendern. Die Beziehung gilt jedoch nur unter der Voraussetzung einer erhaltenen SchE-Synthese.

Einen Kausalzusammenhang beweist diese statistische Berechnung nicht unbedingt, schließt ihn aber auch nicht aus. Man kann annehmen, daß ein erhöhter SchE-Spiegel eine erhöhte Synthese des Enzymproteins in der Leber bedeutet, aber auch andere Regulationsfaktoren wie Ausschwemmung in das Blut, Verbrauch, Elimination (Zerstörung, Inhibitoren) müssen berücksichtigt werden. Die Frage, in welcher Beziehung ein erhöhter Esterfettsäure-Spiegel zu diesen Faktoren steht, bedarf weiterer Untersuchungen. Der Literatur konnten wir keinen Hinweis entnehmen.

#### D. Diskussion

Bei der zunehmenden Technisierung der Laboratoriumsmedizin mag man Testpapiermethoden wie ACHOLEST und Merckotest-Cholinesterase skeptisch gegenüberstehen und sie als zu ungenau ablehnen, da die Ermittlung der Werte nicht durch exakte Messung, sondern durch Schätzung erfolgt.

Zur Untersuchung der Reproduzierbarkeit im Vergleich zu der photometrischen Methode nach HESTRIN, in der Modifikation nach HUERGA, YESINICK und POPPER wurde der Variationskoeffizient bestimmt. Er betrug je nach Enzymaktivität bei der photometrischen Methode 3,96% - 4,44%,  
bei ACHOLEST 4,92% - 5,18%,  
bei Merckotest-Cholinesterase 4,10% - 12,50%.

RICHTERICH (81) fand bei Normalpersonen für ACHOLEST einen geringeren Variationskoeffizienten als für die potentiometrische Methode nach MICHEL. Es konnte jedoch festgestellt werden, daß die ACHOLEST-Methode nicht die Reproduzierbarkeit der photometrischen Methode nach HESTRIN erreicht, auch wenn die Unterschiede nur gering sind.

Über die Reproduzierbarkeit des Merckotest-Cholinesterase lagen keine Untersuchungen vor. Auffallend war die starke Erhöhung des Variationskoeffizienten auf 12,50% bei erniedrigter Enzymaktivität. In diesem Aktivitätsbereich war eine Differenzierung der Farbnuancen des Testpapiers nicht so klar möglich wie im Normalbereich, so daß eine erhöhte methodische Streuung resultierte. Da jedoch gezeigt werden konnte, daß die Farbänderung des Testpapiers in einem linearen Verhältnis zur Inkubationszeit steht, war die Möglichkeit gegeben, die Inkubationszeit - auch bei einem auf 6 Minuten geeichten Farbvergleichsband - so zu verändern, daß eine Ablesung im optimalen Farbbereich erfolgen konnte.

Eine Reihe von Fehlerquellen können bei der Bestimmung der SCHE-Aktivität mit Testpapiermethoden das Ergebnis verfälschen.

Mit der Testpapiermethode Merckotest-Cholinesterase wurde bei Temperaturerhöhungen von 20°C auf 25°C eine Aktivitätszunahme von ca. 12% festgestellt. Für ACHOLEST wiesen andere Untersucher (81) ebenfalls eine starke Temperaturabhängigkeit nach. Es ist deshalb zu beachten, daß bei gleichbleibender Temperatur gearbeitet wird, da sonst allein durch jahreszeitliche Temperaturschwankungen stark unterschiedliche Meßergebnisse erzielt werden, die nicht mehr vergleichbar sind.

Da mit den Testpapieren die SCHE-Aktivität durch Farbvergleich bestimmt wird, ist auf Farbtüchtigkeit des Untersuchers zu achten. Es konnte außerdem festgestellt werden, daß neben der Farbtüchtigkeit auch Übung im Farbvergleich nötig ist. Die  $\sigma$ -Werte eines Kontrolluntersuchers lagen sowohl bei ACHOLEST als auch bei Merckotest-Cholinesterase über den  $\sigma$ -Werten des im Farbvergleich routinierten Untersuchers.

Eine weitere Fehlerquelle stellen unterschiedliche Lichtverhältnisse dar. Der Farbvergleich sollte deshalb bei den Testpapiermethoden immer unter gleichen Lichtbedingungen vorgenommen werden.

**Gegensätzliche** Ergebnisse könnten allein auf diese Fehlerquellen zurückzuführen sein.

In 180 Seren wurde mit ACHOLEST, Merckotest-Cholinesterase und der photometrischen Methode nach HESTRIN die SCHE-Aktivität bestimmt. Die statistische Auswertung der 1080 Einzelmessungen und die Berechnung der Korrelation zwischen photometrischer Methode/ACHOLEST und photometrischer Methode/Merckotest ergab mit den Korrelationskoeffizienten - 0,67 bzw. + 0,78 einen engen Zusammenhang zwischen den jeweiligen Meßreihen. Die Testpapiermethoden können danach im klinischen Bereich aussagemäßig die aufwendige photometrische Methode ersetzen.

Diese methodischen Untersuchungen zeigten, daß die Testpapiermethoden zwar nicht die Exaktheit der photometrischen Methode nach HESTRIN besitzen, jedoch wird dieser Nachteil durch die Einfachheit und Schnelligkeit der Ausführung aufgewogen.

Ohne apparativen Aufwand sind umfangreiche Routineuntersuchungen möglich, wobei der geringe Serumverbrauch noch vorteilhaft ins Gewicht fällt.

Da eindeutige Hypo- und Hypercholinesteraseämien mit großer Wahrscheinlichkeit mit den Papiertests feststellbar sind, können sie als zuverlässige Orientierungsmethoden angesehen werden. In speziellen Fragestellungen oder bei Grenzwerten bieten natürlich die ausführlichen Methoden größere Sicherheit.

Für personell und apparativ nicht so gut ausgerüstete Laboratorien und speziell für die Praxis erleichtern jedoch die einfachen Testpapiermethoden die Bestimmung der SChE-Aktivität wesentlich. Dadurch ist die Möglichkeit gegeben, in stärkerem Ausmaß als bisher Erfahrungen über SChE-Veränderungen bei Gesunden und Kranken zu sammeln.

Bei der Ermittlung der Normalwerte von ACHOLEST, Merckotest-Cholinesterase und der colorimetrischen Vergleichsmethode fiel die große Streubreite der SChE-Aktivität auf:

| Methode      | Normalbereich  | Niedrigster Wert | Höchster Wert |
|--------------|----------------|------------------|---------------|
| ACHOLEST     | 21 - 7 Min.    | 21,5 Min.        | 9,9 Min.      |
| Merckotest   | 3,0 - 5,6 U/ml | 3,1 U/ml         | 5,5 U/ml      |
| Col. Methode | 102 - 279 E    | 105 E            | 250 E         |

Die obersten Normalwerte können danach je nach Methode 155% (Merckotest), 273% (Photom. Vergleichsmethode) und 300% (ACHOLEST) über den untersten Normalwerten liegen. Die Ergebnisse anderer Untersucher zeigen ein ähnliches Bild (siehe Seite 34-35).

Brecht (97) fand mit der Titrationsmethode nach Stedman bei normalen menschlichen Seren eine Schwankungsbreite von 300%, im Bereich der größten Häufigkeit immer noch weit über 50%. Mit der elektrometrischen Methode nach Michel erhielten Räder et al. (98) bei 40-jährigen Männern und Frauen die Normalbereiche  $0,52 - 1,39 \text{ D}_{\text{pH}}/\text{h}$  bzw.  $0,38 - 1,25 \text{ D}_{\text{pH}}/\text{h}$ . Das entspricht einer Schwankungsbreite von 267% und 329%.

Eine Erklärung für die stark unterschiedlichen SChE-Aktivitäten bei verschiedenen gesunden Menschen ist eine Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Gravidität, Nahrungsaufnahme, Muskelarbeit etc. Verschiedene Autoren untersuchten die Beziehungen zwischen SChE-Spiegel und diesen physiologischen Faktoren und Lebensvorgängen (Tabelle 23). Die Ergebnisse sind jedoch nicht einheitlich. Wurden Veränderungen des SChE-Spiegels mitgeteilt, waren sie in jedem Fall so gering, daß sie nicht die SChE-Unterschiede von Individuum zu Individuum erklären.

Die große biologische Streuung der SChE-Aktivität im Normalkollektiv engt die diagnostische Aussagekraft bei Einzelmessungen naturgemäß ein.

Bei Erkrankungen, die nur mit geringen Schwankungen der SChE-Aktivität einhergehen, sind Einzelbestimmungen vieldeutig, da trotz Absinkens der Enzymaktivität der Normalbereich oftmals nicht unterschritten wird.

Bei den klinischen Untersuchungen zeigte sich dies besonders im Verhalten der SChE-Aktivität bei Hepatitis epidemica. TOLKSDORF (94) fand im Gegensatz zu LANG (95), PIETSCHMANN (123), SAILER und BRAUNSTEINER (68) u.a. kein Abweichen der SChE-Aktivität von Normalwerten. Aus diesen unterschiedlichen Ergebnissen könnte man herauslesen, daß die SChE-Bestimmung bei Virushepatitis überhaupt keinen Aussagewert besitze. In Übereinstimmung mit anderen Untersuchern (123,68) wurde jedoch festgestellt, daß die SChE-Aktivität im Beginn der Erkrankung

Tabelle 23

Einfluß verschiedener Faktoren auf den SchE-Spiegel gesunder Personen

| Faktor              | Methode               | Verhalten der SchE-Aktivität                                    | Autoren |
|---------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------|---------|
| Alter               | Michel                | geringer Anstieg mit zunehmendem Alter bei beiden Geschlechtern | (98)    |
| "                   | Stedman               | keine Altersabhängigkeit                                        | (97)    |
| "                   | Michel                | Abnahme mit zunehmendem Alter                                   | (100)   |
| "                   | Michel                | Abnahme mit zunehmendem Alter                                   | (101)   |
| "                   | Acholest              | keine Altersabhängigkeit                                        | (102)   |
| "                   | Acholest              | keine Altersabhängigkeit                                        | (103)   |
| Geschlecht          | Michel                | bei Männern höher als bei Frauen                                | (98)    |
| "                   | Stedman               | keine Geschlechtsabhängigkeit                                   | (97)    |
| "                   | Stedman               | unerhebliche Schwankungen                                       | (99)    |
| "                   | Michel                | bei Frauen höher als bei Männern                                | (100)   |
| "                   | Acholest              | bei Männern annähernd signifikant höher als bei Frauen          | (102)   |
| "                   | Acholest              | keine Geschlechtsunterschiede                                   | (62)    |
| "                   | Ammon                 | während der Geschlechtsreife bei Männern höher als bei Frauen   | (104)   |
| "                   | Michel                | keine Geschlechtsunterschiede                                   | (107)   |
| Menstruation        | Stedman               | Abfall der SchE-Aktivität                                       | (97)    |
| "                   | Michel                | uncharakteristische Aktivitätsänderung                          | (107)   |
| Gravidität          | Ammon                 | Absinken der SchE-Aktivität                                     | (104)   |
| "                   | Michel                | Absinken der SchE-Aktivität                                     | (104)   |
| "                   | Acholest              | SchE-Aktivität im Bereich der Norm                              | (78)    |
| Nahrungs-<br>zufuhr | Stedman               | keine Abhängigkeit                                              | (89)    |
| "                   | Acholest              | keine Abhängigkeit                                              | (102)   |
| Muskel-<br>arbeit   | Stedman               | Erhöhung um 12,2 - 24%                                          | (97)    |
| "                   | Warburg-<br>apparatur | Anstieg während der Arbeit                                      | (106)   |
| "                   | "                     | kein Einfluß auf SchE-Aktivität                                 | (105)   |

- während Transaminasen und Bilirubin ihren Gipfel schon erreicht haben - im Normalbereich liegt. Erst in der 2. - 3. Krankheitswoche erfolgte ein Abfall der Aktivität mit folgendem Wiederanstieg.

Es ist offensichtlich, daß verschiedene Untersucher zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen müssen, wenn die SCHE-Aktivität nicht in den gleichen Krankheitsstadien gemessen wurde.

Mehrere Bestimmungen zu verschiedenen Zeitpunkten lassen jedoch Schlüsse auf den Verlauf und die Prognose der Erkrankung zu. Es ließ sich zeigen, daß schon initial erniedrigte Werte, die eventuell eine Vorschädigung der Leber bedeuten, einen Hinweis auf eine verlangsamte Heilungstendenz geben, die sich dann nach SAILER und BRAUNSTEINER (68) auch in einem verzögerten Wiederanstieg der SCHE ausdrücken soll.

Auf Grund des Vergleiches zwischen SCHE-Aktivität und Lebermorphologie kann man annehmen, daß laufende Kontrollen der SCHE-Aktivität nach akuter Virushepatitis durch manifeste Verminderung oder ein zumindest relatives Absinken der Aktivität den Übergang in das chronische Stadium erkennen lassen. Auch die Entwicklung einer Lebercirrhose über den Weg der Fettleber dürfte durch regelmäßige Untersuchung der SCHE-Aktivität festzustellen sein.

In allen Fällen mit Lebercirrhose wurden pathologisch erniedrigte Enzymaktivitäten gemessen, wobei im dekompensierten Stadium die Werte niedriger lagen als im kompensierten. WEIDEMANN (71) errechnete dagegen aus einer Sammelstatistik über 210 Fälle mit Lebercirrhose, daß in nur 77,6% der Fälle eine erniedrigte Enzymaktivität gefunden wurde, während in 22,4% der Fälle die SCHE-Aktivität im Normalbereich lag. Möglicherweise sind diese 22,4% der Fälle mit normaler SCHE-Aktivität zu einem großen Teil beginnende Lebercirrhosen, da auch in der vorliegenden Untersuchung bei bioptisch gesicherten Fällen von chronischer Hepatitis mit Übergang in Cirrhose vereinzelt Normalwerte gefunden wurden. Bei voll ausgeprägtem Krankheitsbild und insbesondere bei dekompensierten Fällen dürften je-

doch Normalwerte eine Rarität sein. Der Befund, daß in Fällen mit kompensierter Cirrhose nicht so extrem erniedrigte Werte gefunden wurden wie in dekompenzierten Fällen, läßt den Schluß zu, daß die SChE-Aktivität als empfindlicher Gradmesser der Leberfunktion angesehen werden kann. Es ist anzunehmen, daß bei laufenden Bestimmungen ein weiterer Abfall der SChE-Aktivität auf den drohenden Zusammenbruch der Leberfunktion hinweist. Bei chronischen Lebererkrankungen mit fortschreitendem Parenchyumbau im Sinne der Cirrhose kommt der SChE-Bestimmung damit eine besondere diagnostische und prognostische Aussagekraft zu.

Bei Cholecystopathien und chronischen Kardiopathien mit Stauungsleber verhielt sich die SChE-Aktivität uncharakteristisch. Nach WEIDEMANN (124) liegt der Mittelwert der SChE-Aktivität bei dekompensierter Herzinsuffizienz im pathologischen Bereich, doch kommt es nach den vorliegenden Befunden wohl erst bei deutlicher Schädigung des Leberparenchyms oder im terminalen Stadium zu einer Erniedrigung der Enzymaktivität. Allerdings ist zu beachten, daß bei 4 Patienten von den 6 Fällen mit Leberstauung und normaler SChE-Aktivität gleichzeitig ein latenter oder manifester Diabetes mellitus oder eine Adipositas vorlag. Im Zusammenhang mit später zu diskutierenden Befunden ist abzuwägen, ob nicht die genannten Begleiterkrankungen die normale SChE-Aktivität bewirkten.

Deutlich erniedrigte SChE-Aktivitäten fanden sich bei Patienten mit malignen Tumoren und Systemerkrankungen, und zwar in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand. In noch nicht fortgeschrittenen Fällen lag die SChE-Aktivität im Normalbereich. Auch in der Patientengruppe mit Nierenerkrankungen boten die Fälle mit erniedrigter SChE-Aktivität gegenüber den Patienten mit Normalaktivität ein schwerkrankes Erscheinungsbild. Der Befund einer erniedrigten SChE-Aktivität läßt danach - abgesehen von

einem Leberparenchymschaden - immer an einen malignen Prozeß denken. Da genetisch bedingte Hypocholinesteraseämien oder Anezymien verhältnismäßig selten vorkommen (111), kann man ganz allgemein wohl sagen, daß eine erniedrigte SCHE-Aktivität als *signum mali ominis* anzusehen ist.

Auf die Bedeutung der SCHE-Aktivitätsmessung vor Anwendung von Succinylcholin als Muskelrelaxans wurde von verschiedenen Autoren hingewiesen ( 62, 68, 111, 112 u.a.). Die Wirkungsdauer des Succinylcholins ist abhängig von der Hydrolyse durch die SCHE. Bei allen Erkrankungen mit erniedrigter SCHE-Aktivität und bei familiären Hypocholinesteraseämien besteht daher die Gefahr einer Verlängerung der Apnoe. Die Testpapiermethoden bieten sich hier für die Anaesthesie als einfache und schnelle Orientierungsmethoden zur prophylaktischen Bestimmung der SCHE-Aktivität an.

Die SCHE-Bestimmung hat außerdem in der Toxikologie einen diagnostischen Wert. Die als Insektizide verwendeten Alcyolphosphate wie Diäthyl-S-(4-nitrophenyl)-monothiophosphat (E 605), Octamethyl-pyrophosphoramid (OMPA), Tetraäthyl-pyrophosphat (TEPP) sind Verbindungen, die eine irreversible Hemmung der Cholinesterasen bewirken. Bei akuten Vergiftungen mit diesen Substanzen entsteht das klinische Bild der "endogenen Acetylcholinvergiftung", das eine Kombination muscarinartiger, nicotinartiger und zentraler Wirkungen darstellt (14, 117). Chronische Vergiftungen durch wiederholte Exposition gegenüber niedrigen Konzentrationen sind in ihrer Symptomatik weniger ausgeprägt. Die Diagnose ergibt sich in diesen Fällen nach HENGSTMAN (117) aus einer verminderten SCHE-Aktivität bei normaler Leberfunktion.

Mit der Frage der Genese der Hypocholinesteraseämien haben sich in letzter Zeit verschiedene Autoren beschäftigt ( 71, 74, 77, 83, 108, 109, 110, 125 u.a.). Eine erniedrigte SCHE-Aktivität kann danach bedingt sein: 1. durch verschiedene Erkrankungen, insbesondere durch

Leberparenchymschäden,

2. durch genetisch determinierte SCHE-Varianten,

3. durch Vergiftungen mit Anticholinesterasen.

Die Aktivitätserniedrigung bei Vergiftungen mit Anticholinesterasen läßt sich zwanglos auf die Hemmwirkung dieser Substanzen zurückführen.

Auf das Vorkommen atypischer SCHE-Varianten stieß man bei der Untersuchung von Zwischenfällen postnarkotischer Apnoe nach Succinylcholin-Applikation (121). Familienuntersuchungen und die Entwicklung spezifischer Hemmtests (113, 114, 115) führten zu der Erkenntnis, daß mehrere atypische Varianten der SCHE vorkommen. Sie unterscheiden sich von dem normalen Enzym durch geringere Empfindlichkeit gegenüber den Inhibitoren Dibucain (114) und Natriumfluorid (115) und durch stark verminderte Substrataffinität. Nach GOEDDE et al. (83) entspricht " das formalgenetische Modell für die Interpretation des Polymorphismus der Pseudocholinesterase (=SCHE) : vier Allele für einen autosomalen Genort  $Ch_1$  ... am besten dem derzeitigen Stand der Untersuchungen" (  $Ch_1$ , da möglicherweise zwei verschiedene Genorte existieren.)

Die Synthese der SCHE-Proteinvarianten wird danach kontrolliert durch folgende genetische Informationen:

|          |                                                    |                                |
|----------|----------------------------------------------------|--------------------------------|
| $Ch_1^U$ | = normales Enzym                                   | ( U für "usual" )              |
| $Ch_1^D$ | = atypisches "                                     | ( D für "dibucain resistant" ) |
| $Ch_1^F$ | = atypisches "                                     | ( F für "fluoride resistant" ) |
| $Ch_1^S$ | = Information für das Fehlen<br>der Enzymaktivität | ( S für "silent gene" )        |

Diese Informationen sollen sich im Kreuzungsexperiment - formal gesehen - wie Allele eines autosomalen Genortes verhalten. Bei fehlender SCHE-Aktivität ist eine Homozygotie für das Allel  $Ch_1^S$  anzunehmen. Die Heterozygoten zeigen SCHE-Werte, die im Durchschnitt etwas unter dem Normalbereich liegen, die atypisch Homozygoten stärker erniedrigte SCHE-Werte. Es konnten jedoch noch nicht alle in diesem Modell möglichen Genkombinationen beobachtet werden. In verschiedenen Bevölkerungen beträgt der Anteil der homozygot Normalen etwa 96%, der Heterozygoten etwa 4%, atypisch Homozygote treten nur ganz vereinzelt auf (111).

Schwieriger ist die Enklärung der erniedrigten SCHE-Aktivität bei verschiedenen Erkrankungen. Da es gesichert erscheint, daß die Synthese der SCHE eine Leistung der Leberparenchymzelle ist, kann eine Erniedrigung der Aktivität in vielen Fällen auf eine Leberparenchymschädigung zurückgeführt werden. RICHTERICH (108) rechnet die SCHE zu den sog. Sekretenzymen, die physiologischerweise in der Leber synthetisiert und in das Plasma sezerniert werden. Sie zeigen damit ein grundsätzlich ähnliches Verhalten wie das Plasmaalbumin und Plasmafibrinogen. Bei chronischer Schädigung der Leberparenchymzellen führt daher eine Synthesestörung dieser Stoffe zu einem Abfall der Konzentration im Plasma. Möglicherweise ändert sich die SCHE bei chronischen Lebererkrankungen jedoch nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ. KERKWICK (125) verglich die Spaltungsraten von Acetyl-, Propionyl- und Butyrylcholin durch Seren gesunder und leberkranker Personen. Während die Seren gesunder Personen eine steigende Hydrolyserate mit zunehmender Kettenlänge zeigten, d.h. Butyrylcholin die höchste Enzymaffinität aufwies, wurde bei chronischer Leberinsuffizienz das Substrat Propionylcholin mit den höchsten Umsatzzahlen hydrolysiert. Diese Befunde lassen nach

GOEDDE, DOENICKE und ALTLAND (126) auch die Deutung zu, daß mehrere Enzyme vorliegen, die unterschiedlich alteriert werden, oder daß als Folge der Progredienz der Lebererkrankung in großem Umfang mehr oder weniger Inhibitoren freigesetzt werden.

Eine Leberparenchymschädigung kann jedoch als Erklärung für eine erniedrigte SCHE-Aktivität nicht in allen Fällen befriedigen. Besonders erscheint es fraglich, ob die verminderte Aktivität bei malignen Tumoren und Systemerkrankungen und in terminalen Stadien einer Niereninsuffizienz immer der Ausdruck einer Leberschädigung ist. Nach RICHTERICH (62,108) ist neben der Parenchymzellschädigung eine negative Stickstoffbilanz für die Genese der Hypocholinesterasämie von Bedeutung:

" Bei jeder Krankheit, die mit einer negativen Stickstoffbilanz einhergeht, kommt es zu einer Unterdrückung der Eiweißsynthese in allen Organen. Da die Synthese der Cholinesterase in der Leber eine relativ wenig vitale "Luxusfunktion" ist, so ist zu erwarten, daß dieser Mechanismus rasch abgestoppt wird, um die lebenswichtigeren synthetischen Leistungen aufrecht zu erhalten. Die Abnahme der Plasmaenzym-Konzentration bei den verschiedenartigsten Krankheiten, bei denen der Eiweißkatabolismus den Anabolismus überwiegt, kann daher einfach als Ausdruck der negativen Stickstoffbilanz interpretiert werden. Andererseits aber dürfte es bei solchen Stoffwechselveränderungen sehr rasch zu subklinischen Leberschädigungen kommen, die mit den üblichen Funktionsprüfungen nicht erfaßbar sind. Ob eine Unterbrechung der SCHE-Synthese in diesen Fällen einfach als Ausdruck einer negativen Stickstoffbilanz oder aber als Zeichen einer geringen Leberschädigung zu interpretieren ist, muß daher noch dahingestellt bleiben."

WEIDEMANN (71) weist jedoch darauf hin, daß bei Hyperthyreosen trotz negativer Stickstoffbilanz in der Literatur nur erhöhte bzw. normale SCHE-Werte mitgeteilt wurden.

WETSTONE (109) ist der Meinung, daß bei Karzinomen eine Synthesestörung nicht zur Erklärung der SCHE-Erniedrigung ausreicht und diskutiert einen Hemmstoff, der vom Karzinomgewebe gebildet und aktiviert wird. Durch Mischungsversuche stellte HAMMER (77) fest, daß das Serum Krebskranker in vitro die SCHE-Aktivität Gesunder hemmt.

Nach H.W. SCHMIDT (110) jedoch hat das Serum Karzinomkranker im Hinblick auf die SCHE-Aktivität keinen Einfluß auf das Serum Gesunder.

Auch Karzinomextrakte übten keine Hemmwirkung aus.

Die Frage der Genese der Hypocholinesteraseämie bei verschiedenen Erkrankungen hat also noch keine alle Befunde erklärende Beantwortung gefunden.

Über Bedeutung und Genese einer Erhöhung der SCHE-Aktivität ist wenig bekannt. In der vorliegenden Untersuchung wurde eine Hypercholinesteraseämie in einigen Fällen bei folgenden Erkrankungen festgestellt:

1. Nephrotisches Syndrom,
2. Leberepithelverfettung,
3. Diabetes mellitus,
4. Exogene Adipositas.

Zur Erklärung der Hypercholinesteraseämie bei nephrotischem Syndrom verschiedener Ätiologie wurden die Albuminverluste durch Proteinurie herangezogen (118). Danach bestehe in der Regel im Serum ein festes Verhältnis zwischen der Höhe des Albuminspiegels und der SCHE-Aktivität, das durch eine Koppelung unbekannter Art der Synthese dieser beiden Eiweißkörper bedingt sei (74, 119). STEFANELLI (74) meint: "Nach den vorliegenden Erfahrungen scheint eine Steigerung der Albuminregeneration regelmäßig auch eine vermehrte Cholinesterasesynthese zur Folge zu haben." Im Fall eines anhaltenden Albuminverlustes soll die Albuminbildung in der Leber beträchtlich gesteigert sein und parallel dazu

die Produktion der SCHE. Da die SCHE im Gegensatz zum Albumin nicht im Urin ausgeschieden wird, entstehe eine Hypercholinesteraseämie bei gleichzeitiger Hypalbuminämie.

Diese Erklärung geht davon aus, daß die Cholinesterasebildung an die Albuminbildung "gekoppelt" ist. DIETZ et al.(122) fanden jedoch bei Patienten mit hereditärer Analbuminämie normale SCHE-Werte und bei einer Patientin mit hereditärer SCHE-Anenzymie einen normalen Serum-Albuminspiegel. Eine Koppelung der Synthese beider Stoffe dürfte nach diesen Befunden nicht genetisch bedingt sein. Anhaltende Albuminverluste führen möglicherweise zu einem "Reizzustand" der Leberparenchymzelle, der sich sowohl in einer verstärkten Albuminbildung als auch in einer verstärkten Cholinesterasesynthese ausdrückt.

Diese Hypothese kann zwar den Befund der Hypercholinesteraseämie bei Albuminverlusten erklären, ob aber auch bei Fällen mit Leberepithelverfettung, Diabetes mellitus, exogener Adipositas und erhöhter SCHE-Aktivität ein "Reizzustand" der Leber vorliegt, bleibt völlig ungewiß.

Der erstmals erhobene Befund einer Korrelation zwischen erhöhter SCHE-Aktivität und Erhöhung der Gesamt-Esterfettsäuren dürfte hier von Bedeutung sein. 87% der Fälle mit Hypercholinesteraseämie zeigten auch eine Hyperlipämie. Der Mittelwert der SCHE-Aktivität von 61 Patienten mit Hyperlipämie lag signifikant über dem bei gesunden Blutspendern gefundenen Mittelwert. Es stellt sich daher die Frage, ob eine Erhöhung der SCHE-Aktivität nicht im Zusammenhang mit dem Fettstoffwechsel gesehen werden muß. Es könnte damit eine Erklärung nicht nur für die Erhöhung der SCHE-Aktivität bei nephrotischem Syndrom, sondern auch für die Erhöhung der Enzymaktivität in den Fällen mit Leberepithelverfettung, Diabetes mellitus und exogener Adipositas gefunden werden, da ja diesen Erkrankungen eine Alteration des Fettstoffwechsels gemeinsam ist.

CLITHEROW et al. (63) führen aus, daß in der Leber von Säugetieren neben Acetyl-Coenzym A auch Butyryl-Coenzym A sowie einige Acyl-Coenzym-A-Derivate bestimmter höherer Fettsäuren am Syntheseweg der Cholinester beteiligt sein können, da das vorletzte Produkt des Fettsäureabbaus und das erste Produkt der Lipogenese im Fettsäurezyklus, die ja die gleiche Anzahl von C-Atomen besitzen, Butyryl-Coenzym A sei. Diese Produkte, besonders Butyrylcholin, hätten eine starke nicotinartige Wirkung und bei nicht sofort einsetzender Zerstörung würden wahrscheinlich unerwünschte und toxische Effekte auftreten. Die Aufgabe der Pseudocholinesterase (=SCHE) könnte darin gesehen werden, vorzugsweise Butyrylcholin am Ort seiner Entstehung zu hydrolysieren. Setzt man diese Anschauung in Beziehung zu dem vorliegenden Befund der Hypercholinesteraseämie bei Hyperlipämien, ist zu vermuten, daß die Erhöhung der SCHE-Aktivität eine Schutzfunktion bei Störungen des Fettstoffwechsels darstellt. Zur Stützung dieser Hypothese sind jedoch weitere Untersuchungen erforderlich.

## E. Zusammenfassung

1. Die Brauchbarkeit der Testpapiermethoden ACHOLEST und Merckotest-Cholinesterase zur Bestimmung der Cholinesteraseaktivität im Serum wurde experimentell untersucht. Bei Ausschaltung potentieller Fehlerquellen (Temperaturunterschiede, unterschiedliche Beleuchtung) waren die Einzelwerte reproduzierbar.

2. Die Ergebnisse der Testpapiermethoden wurden mit den Ergebnissen der photometrischen Methode nach HESTRIN (in der Modifikation nach DE LA HUEGA, YESINICK und POPPER) an Hand von 180 Seren (1080 Einzelbestimmungen) verglichen und statistisch ausgewertet. Es ergab sich eine enge Korrelation zwischen den Ergebnissen der Kurztests und der quantitativen Methode.

3. An einem Krankengut von 163 Patienten wurde die diagnostische Aussagekraft der Serumcholinesterase-Aktivität untersucht. Enzymaktivitäten unter dem Normalbereich traten vor allem bei Lebercirrhose und malignen Tumoren und Systemerkrankungen in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand auf. Vereinzelt wurden erniedrigte Werte auch bei Cholecystopathie, chronischen kardiopathien, Myokardinfarkt und Urämie gefunden. Es wurde der Wert laufender SCHE-Bestimmungen bei Hepatitis epidemica und zur Beurteilung der Leberfunktion aufgezeigt. Enzymaktivitäten über dem Normalbereich fanden sich in einigen Fällen bei Leberepithelverfettung, nephrotischem Syndrom, Diabetes mellitus und gehäuft bei exogener Adipositas.

4. Erstmals wurde festgestellt, daß Personen mit Erhöhung der Gesamt-Esterfettsäuren im Durchschnitt eine signifikant höhere SCHE-Aktivität zeigen als gesunde Blutspender.

5. Der Wert der SCHE-Bestimmung und die Genese der Hypo- und Hypercholinesteraseämien wurden diskutiert. Es wurde erstmals die Möglichkeit aufgezeigt, daß eine Erhöhung der SCHE-Aktivität als Schutzfunktion bei Störungen des Fettstoffwechsels angesehen werden könnte.

F. Literaturverzeichnis

- (1) Stedman, E., E. Stedman, L. H. Easson  
Biochem. J. 26:2056, 1932
- (2) Richter, D. and P. G. Croft  
Biochem. J. 36:746, 1942
- (3) Alles, G. A. and R. C. Hawes  
J. Biol. Chem. 133:375, 1940
- (4) Mendel, B. and Rudney  
Biochem. J. 37:59, 1943
- (5) Nachmansohn, D. and M. A. Rothenberg  
J. Biol. Chem. 158:653, 1945
- (6) Glick, D.  
Science 102:100, 1945
- (7) Augustinsson, K. B.  
Acta physiol. scand. 15:1, 1948
- (8) Zeller, E. A.  
Advanc. in Enzymol. 8:471, 1948
- (9) Augustinsson, K. B. and D. Nachmansohn  
Science 110:98, 1949
- (10) Sturge, L. M. and V. P. Whittaker  
Biochem. J. 47:518, 1950
- (11) Whittaker, V. P.  
Physiol. Rev. 31:312, 1951
- (12) Adams, D. H.  
Biochem. and Biophys. Acta 3:1, 1949
- (13) Adams, D. H. and V. P. Whittaker  
Biochem. and Biophys. Acta 3:358, 1949
- (14) Koelle, G. B.  
Klin. Wschr. 36:1043, 1958

- (15) Wilson, J. B. and F. Bergmann  
J. Biol. Chem. 186:683, 1950
- (16) Adams, D. H. and V. P. Whittaker  
Biochem. and Biophys. Acta 4:543, 1950
- (17) Bergmann, F.  
Disc. Faraday. Soc. 20:126, 1955
- (18) Funke, A., J. Bagot et F. Depierre  
C. R. Acad. Sci. 239:329, 1954
- (19) Arnold, A., A. E. Soria and F. K. Kirchner  
Proc. Soc. exp. Biol. 87:393, 1954
- (20) Hawkins, R. D. and B. Mendel  
Biochem. J. 44:200, 1949
- (21) Austrin, L. and W. Berry  
Biochem. J. 54:695, 1953
- (22) Augustinsson, K. B.  
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 7:284, 1955
- (23) Augustinsson, K. B.  
Handbuch der exp. Pharmacol. 15:90, 1963
- (24) Mounter, L. A. and V. P. Whittaker  
Biochem. J. 47:525, 1950
- (25) Mentha, J., H. Sprinz and R. Barnard  
J. Biol. Chem. 167:623, 1947
- (26) Arragon, G. et G. Sala  
Bull. Soc. Chim. Biol. 30:51, 1948
- (27) Zittle, C. A., E. S. Della Monica and J. H. Custer  
Arch. Biochem. 48:43, 1954
- (28) Zittle, C. A., E. S. Della Monica and J. H. Custer  
Arch. Biochem. 56:469, 1955

- (29) Cohen, J. A., M. G. P. J. Warringa  
Biochim. et Biophysic. Acta 10:195, 1953
- (30) Ord, M. G. and R. H. S. Thompson  
Biochem. J. 49:191, 1951
- (31) Tauber, H.  
J. Amer. Chem. Soc. 75:326, 1953
- (32) Aldridge, W. N. and D. R. Johnson  
Biochem. J. 73:270, 1959
- (33) Râthenberg, M. A. and D. Nachmansohn  
J. Biol. Chem. 168:223, 1947
- (34) Chandhuri, D. K.  
Ann. Biochem. Exp. Med. 4:77, 1944
- (35) Chandhuri, D. K.  
Ann. Biochem. Exp. Med. 6:91, 1946
- (36) Kerkwick, R. G. O., M. E. Mackay and N. H. Martin  
Biochem. J. 53:36, 1953
- (37) Surgenor, D. M. and D. Ellis  
J. Amer. Chem. Soc. 76:6049, 1954
- (38) Malmström, B. G., Ö. Levin and H. G. Boman  
Acta. Chem. Scand. 10:1077, 1956
- (39) Strelitz, F.  
Biochem. J. 38:86, 1944
- (40) Mendel, B. and D. B. Mundell  
Biochem. J. 37:64, 1943
- (41) Ord, M. G. and R. H. S. Thompson  
Biochem. J. 46:346, 1950
- (42) Koelle, G. B.  
Handb. d. experiment. Pharmakol. 15:187, 1963

- (43) Ellis, S. and M. A. Root  
Fed. Proc. 3:70, 1944
- (44) Grob, D., J. L. Lilienthal jr., A. M. Harvey and B. F. Jones  
Bull. Johns Hopk. Hosp. 81:217, 1947
- (45) Kunkel, H. G., and S. M. Ward  
J. Exp. Med. 86:325, 1947
- (46) Wescoe, W. C., C. C. Hunt, W. F. Riker and I. C. Litt  
Am. J. Physiol. 149:549, 1947
- (47) Okinaka, S. and M. Yoschikawa  
Münch. Med. Wschr. 97:1072, 1955
- (48) Rein, H., M. Schneider  
Einf. in d. Physiol. d. Menschen S. 447, 1960
- (49) Koelle, G. B. and J. S. Friedenwald  
Proc. Soc. Exp. Biol. 70:617, 1949
- (50) Ammon, R.  
Pflügers Arch. ges. Physiol. 233:486, 1933
- (51) Stedman, E. and E. Stedman  
Biochem. J. 29:2107, 1935
- (52) Zapp, F. J.  
Hoppe-Seylers 2. physiol. Chem. 307:36, 1957
- (53) Michel, H. O.  
J. Lab. Clin. Med. 34:1564, 1949
- (54) Rappaport, F., J. Fischl and N. Pinto  
Clin. chim. Acta 4:227, 1959
- (55) Limperos, G. and K. E. Ranta  
Science 117:453, 1953
- (56) Glick, D.  
Biochem. J. 31:521, 1937

- (57) Jensen-Holm, J., H. H. Lansen, K. Miloners and K. O. Møller  
*Acta pharmacol. et toxicol* 15:384, 1959
- (58) Hestrin, S.  
*J. Biol. Chem.* 180:249, 1949
- (59) Pilz, W.  
*Klin. Wschr.* 36:1017, 1958
- (60) Stumpf, C.  
*Z. Vitamin-, Hormon- und Fermentforsch.* 8:36, 1956
- (61) Augustinsson, K. B.  
*Meth. Biochem. Anal.* 5:1, 1957
- (62) Richterich, R.  
*Praxis* 24:624, 1961
- (63) Clitherow, J. W., M. Mitchard, N. J. Harper  
*Nature* 199:1000, 1963
- (64) Svensmark, O.  
*Dan. med. Bull.* 8:28, 1961
- (65) Cohn, E. J. et al.  
*J. Amers Chem. Soc.* 68:459, 1946
- (66) Bernsohn, J., K. D. Barron and A. Hess  
*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 108:71, 1961
- (67) Jansz, H. D., D. Brons and M. G. P. J. Warringa  
*Biochim. et Biophys. Acta* 34:573, 1959
- (68) Sailer, S., H. Brannsteiner  
*Klin. Wschr.* 18:986, 1959
- (69) Kalow, W.  
*in Pharmacogenetics.* W. B. Saunders Comp., 1962
- (70) Antopol, W., L. Tuchmann and A. Schiffrin  
*Proc. Soc. Exp. Biol.* 36:46, 1937

- (71) Weidemann, H. E.  
Diss., Köln 1963
- (72) Hersfeld, E. und Ch. Stumpf  
Wien. Klin. Wschr. 45:874, 1955
- (73) Härtel, A., W. Groß und H. Lang  
Biochem. Abt. der E. Merck A. G., Darmstadt, 1965
- (74) Steffenelli, W.  
Klin. Wschr. 19:1019, 1961
- (75) Vorhaus, L. J., H. H. Soudamora and R. M. Kark  
Gastroenterology 15:304, 1958
- (76) Klugmann, H. J. und K. Hambach  
Deutsche Gesundh. 20:569, 1965
- (77) Hammer, O.  
Ärztl. Forsch. 9:381, 1961
- (78) Lang, W. und G. Intsesuloglu  
Klin. Wschr. 40:312, 1962
- (79) Kellen, J.  
Wien. Klin. Wschr. 73:84, 1961
- (80) Stur, O., und O. Thalhammer  
Wien. Zschr. Inn. Med. 42:29, 1961
- (81) Richterich, R.  
Schweiz. Med. Wschr. 92:263, 1962
- (82) Freudenberg, K.  
Grundriß der med. Statistik, Stuttgart 1962 Seite 152 und 156
- (83) Goedde, H. W., K. Omoto, H. Ritter, H. Baitsch  
Humangenetik 1:1, 1964
- (84) Guerra de la, J., Ch. Yesinick, H. Popper  
Amer. J. Clin. Pathol. 22:1126, 1952

- (85) Bookendahl, H., und R. Ammon  
in Bergmeyer, H. U., Meth. d. enzym. Anal., Weinheim, 1962 Seite 772
- (86) Sailer, S., n. H. Braunsteiner  
Wien. Zschr. Inn. Med. 40:173, 1959
- (87) Strehler, E. und H. Meyer  
Helv. Med. Act. 6:555, 1952
- (88) Henning, N., in H. Dennig, Lehrh. der Inn. Medizin (6. Aufl.)  
2:168, 1964
- (89) Brauer, R. W. and M. A. Root  
J. Pharmacol and Exp. Ther. 88:109, 1946
- (90) Sawyer, C. H. and Everett J. W.  
Amer. J. Physiol. 148:675, 1947
- (91) Focher, K., n. K. Formanek  
Wien. med. Wschr. 47:966, 1957
- (92) Lang, W.  
Münch. Med. Wschr. 33:1598, 1963
- (93) Heinecker, R. und J. Mayer  
Klin. Wschr. 24/25:86, 1957
- (94) Tolksdorf, A.  
Diss., Bonn 1963
- (95) Lang, W. n. G. Intsesuloglu  
Klin. Wschr. 40:312, 1962
- (96) Jabsa, Z., Schönfelder u. H. Breuer  
Klin. Wschr. 39:966, 1961
- (97) Brecht, K.  
Dtsch. Med. Wschr. 31/32:445, 1947
- (98) Rider, J. A., J. L. Hodges jr., J. Swaders and A. D. Wiggins  
J. Lab. Clin. Med. 50:376, 1957

- (99) Kommerell, B. und P. H. Franken  
Dtsch. Med. Wschr. 81:1959, 1956
- (100) Heinecker, A. und H. Losse  
Klin. Wschr. 33:870, 1955
- (101) Heim, F.  
Ärztl. Wschr. 326, 1948
- (102) Lieder, H. P.  
Schweiz. Med. Wschr. 95:969, 1965
- (103) Gautier, E., A. Gautier, A. Richterich  
Helv. paed. act. 17:415, 1962
- (104) Wattenwyl, H. u. A. Zeller  
Schweiz. Med. Wschr. 22:607, 1944
- (105) Stoner, B. and A. Wilson  
J. Physiol. 102:1, 1943
- (106) Croft, Ph. G. and D. Richterich  
J. Physiol. 102:155, 1943
- (107) Oka, M.  
Act. Med. Scand. Suppl. 293, 1954
- (108) Richterich, A.  
Enzymopathologie, 1958, S. 537-569
- (109) Wetstone, H. J. et al.  
Amer. Int. Med. 52:102, 1960
- (110) Schmidt, H. W.  
Klin. Wschr. 818, 1946/47
- (111) Goedde, H. W., K. Altland und K. Bross  
Dtsch. med. Wschr. 88:2510, 1963
- (112) Grohmann, W.  
Der Anaesthesist 6:136, 1957

- (113) Lehmann, H., E. Ryan  
Lancet 2:124, 1956
- (114) Kalow, W., K. Genest  
Canad. J. Biochem. 35:339, 1957
- (115) Harris, H., M. Whittaker  
Nature 191:4787, 1961
- (116) Maier, E. H.  
Dtsch. Med. Wschr. 81:1674, 1956
- (117) Hengstman, H.  
Ther. d. Gegenw. 12:1417, 1963
- (118) Faber, M.  
Acta Med. Scand. 115:475, 1943
- (119) Faber, U.  
Acta Med. Scand. 114:72, 1943
- (120) Report of the Commission on Enzymes of the  
International Union of Biochemistry, S 104, 1961
- (121) Liddell, J., H. Lehmann, E. Silk  
Nature 193:561, 1962
- (122) Dietz, A. A., H. M. Rubinstein and T. Lubrano  
Clin. Chem. 12:25, 1966
- (123) Pietschmann, H.  
Wien. Zschr. f. Inn. Med. 10:41, 1960
- (124) Weidemann, H.  
Med. Klinik 44:58, 1963
- (125) Kerkwick, R. G. O.  
Biochem. J. 76:420, 1960
- (126) Goedde, H. W., A. Doenicke, K. Altland  
Pseudocholinesterasen, Springer-Berlin, 1967

G. Anhang

Aufstellung der Einzelmessungen und Berechnungen, deren Ergebnis im Hauptteil angeführt wurde.

Krankengut.

Bestimmung der Normalwerte bei 17 Blutspendern  
mit ACHOLEST

| Serum Nr. | $x_i$ | $x_i - \bar{x}$  | $(x_i - \bar{x})^2$ |
|-----------|-------|------------------|---------------------|
| 1         | 18    | + 4,118          | 16,957 924          |
| 2         | 14    | + 0,118          | 0,013 924           |
| 3         | 15,5  | + 1,618          | 2,617 924           |
| 4         | 12,5  | - 1,382          | 1,909 924           |
| 5         | 14,5  | + 0,618          | 0,381 924           |
| 6         | 11    | - 2,882          | 8,305 924           |
| 7         | 21,5  | + 7,618          | 58,033 924          |
| 8         | 19    | + 5,118          | 26,193 924          |
| 9         | 11    | - 2,882          | 8,305 924           |
| 10        | 16,5  | + 2,618          | 6,853 924           |
| 11        | 9     | - 4,882          | 23,833 924          |
| 12        | 11    | - 2,882          | 8,305 924           |
| 13        | 9,5   | - 4,382          | 19,201 924          |
| 14        | 11    | - 2,882          | 8,305 924           |
| 15        | 16    | + 2,118          | 4,485 924           |
| 16        | 14    | + 0,118          | 0,013 924           |
| 17        | 12    | - 1,882          | 3,541 924           |
| Summe     | 236,0 | + 24,062 -24,056 | + 197,264 708       |

$$\text{Mittelwert } \bar{x} = \frac{\sum x_i}{n} = \frac{236,0}{17} = \underline{\underline{13,882}}$$

$$\begin{aligned} \text{Mittlere quadr. Abweichung } s &= \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} = \\ &= \sqrt{\frac{197,264 \ 708}{16}} = \underline{\underline{+ 3,551}} \end{aligned}$$

Bestimmung der Normalwerte bei 26 Blutspendern  
mit Merckotest

| Serum Nr. | $x_i$ | $x_i - \bar{x}$ | $(x_i - \bar{x})^2$ |
|-----------|-------|-----------------|---------------------|
| 1         | 3,6   | - 0,715         | 0,511 225           |
| 2         | 4,0   | - 0,315         | 0,099 225           |
| 3         | 3,5   | - 0,815         | 0,664 225           |
| 4         | 3,9   | - 0,415         | 0,172 225           |
| 5         | 4,2   | - 0,115         | 0,013 225           |
| 6         | 4,2   | - 0,115         | 0,013 225           |
| 7         | 3,1   | - 1,215         | 1,481 225           |
| 8         | 3,2   | - 1,115         | 1,243 225           |
| 9         | 5,2   | + 0,885         | 0,783 225           |
| 10        | 4,6   | + 0,285         | 0,081 225           |
| 11        | 4,5   | + 0,185         | 0,034 225           |
| 12        | 5,0   | + 0,685         | 0,469 225           |
| 13        | 4,3   | - 0,015         | 0,000 225           |
| 14        | 5,1   | + 0,785         | 0,616 225           |
| 15        | 5,4   | + 1,085         | 1,177 225           |
| 16        | 4,9   | + 0,585         | 0,342 225           |
| 17        | 5,5   | + 1,185         | 1,404 225           |
| 18        | 4,5   | + 0,185         | 0,034 225           |
| 19        | 3,8   | - 0,515         | 0,265 225           |
| 20        | 4,0   | - 0,315         | 0,092 225           |
| 21        | 4,4   | + 0,085         | 0,007 225           |
| 22        | 3,9   | - 0,415         | 0,172 225           |
| 23        | 5,0   | + 0,685         | 0,469 225           |
| 24        | 4,6   | + 0,285         | 0,081 225           |
| 25        | 3,7   | - 0,615         | 0,378 225           |
| 26        | 4,2   | - 0,115         | 0,013 225           |
| Summe     | 112,3 | + 6,920 - 6,810 | 10,625 850          |

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n} = \frac{112,3}{26} = \frac{4,315}{\quad} \quad \bar{s} = \frac{0,6518}{26} = 0,127$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{10,625 \ 850}{25}} = \pm 0,6518$$

Bestimmung der Normalwerte bei 17 Blutspendern  
mit der photom. Methode

| Serum Nr. | $x_i$  | $x_i - \bar{x}$ | $(x_i - \bar{x})^2$ |                 |
|-----------|--------|-----------------|---------------------|-----------------|
| 1         | 225,0  | + 34,118        | -                   | 1164,037 924    |
| 2         | 207,5  | + 16,618        |                     | 276,157 924     |
| 3         | 107,5  |                 | - 83,382            | 6952,557 924    |
| 4         | 105,0  |                 | - 85,882            | 7375,717 924    |
| 5         | 192,0  | + 1,118         |                     | 1,249 924       |
| 6         | 130,0  |                 | - 60,882            | 3706 ,6 17924   |
| 7         | 215,5  | + 24,618        |                     | 606,046 924     |
| 8         | 202,5  |                 |                     | 134,977 924     |
| 9         | 150,0  |                 | - 40,882            | 1671,337 924    |
| 10        | 175,0  |                 | - 15,882            | 252,237 924     |
| 11        | 225,0  | + 34,118        |                     | 1164,037924     |
| 12        | 207,5  | + 16,618        |                     | 276,157 924     |
| 13        | 230,0  | + 39,118        |                     | 1530,217 924    |
| 14        | 195,0  | + 4,118         |                     | 16,957 924      |
| 15        | 185,0  |                 | - 5,882             | 34,597 924      |
| 16        | 250,0  | + 59,118        |                     | 3494,937 924    |
| 17        | 242,5  | + 51,618        |                     | 2664,417 924    |
| Summe     | 3245,0 | + 292,798       | - 292,792           | + 31322,264 708 |

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n} = \frac{3245,0}{17} = \underline{\underline{190,882}}$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{31322,26}{16}} = \underline{\underline{+ 44,225}}$$

Bestimmung der methodischen Streubreite  
der ACHOLEST - Methode

Serum Nr. 1

( normale Aktivität )

Serum Nr. 2

( erniedrigte Aktivität )

| Messung | $x_i$ | $x_i - \bar{x}$ | $(x_i - \bar{x})^2$ | $x_i$ | $x_i - \bar{x}$ | $(x_i - \bar{x})^2$ |
|---------|-------|-----------------|---------------------|-------|-----------------|---------------------|
| 1       | 13,0  | - 0,05          | 0,0025              | 33,0  | + 1,15          | 1,3225              |
| 2       | 14,0  | + 0,95          | 0,9025              | 33,0  | + 1,15          | 1,3225              |
| 3       | 13,5  | + 0,45          | 0,2025              | 34,5  | + 2,65          | 7,0225              |
| 4       | 13,0  | - 0,05          | 0,0025              | 33,0  | + 1,15          | 1,3225              |
| 5       | 14,0  | + 0,95          | 0,9025              | 32,5  | + 0,65          | 0,4225              |
| 6       | 12,5  | - 0,55          | 0,3025              | 31,0  | - 0,85          | 0,7225              |
| 7       | 13,0  | - 0,05          | 0,0025              | 31,5  | - 0,35          | 0,1225              |
| 8       | 12,5  | - 0,55          | 0,3025              | 30,0  | - 1,85          | 3,4225              |
| 9       | 13,0  | - 0,05          | 0,0025              | 31,0  | - 0,85          | 0,7225              |
| 10      | 12,0  | - 1,05          | 1,1025              | 29,0  | - 2,85          | 8,1225              |
| Summe   | 130,5 | 0,00            | 3,7250              | 318,5 | 0,00            | 24,5250             |

$$\bar{x} = \frac{13,5}{9} = 1,5$$

$$s = \frac{3,725}{9} = \frac{1,9297}{3} = 0,6432$$

$$v = \frac{0,6432}{13,05} = 0,0492$$

$$v = 4,92\%$$

$$\bar{x} = \frac{31,85}{9} = 3,54$$

$$s = \frac{24,525}{9} = \frac{4,9525}{3} = 1,6508$$

$$v = \frac{1,6508}{31,85} = 0,0518$$

$$v = 5,18\%$$

Bestimmung der methodischen Streubreite  
der Merckotest - Methode

Serum Nr. 1  
(normale Aktivität)

Serum Nr. 2  
(erniedrigte Aktivität)

| Messung | $x_i$ | $x_i - \bar{x}$ | $(x_i - \bar{x})^2$ | $x_i$ | $x_i - \bar{x}$ | $(x_i - \bar{x})^2$ |
|---------|-------|-----------------|---------------------|-------|-----------------|---------------------|
| 1       | 4,1   | + 0,3           | 0,09                | 1,4   | + 0,22          | 0,0484              |
| 2       | 3,7   | - 0,1           | 0,01                | 1,4   | + 0,22          | 0,0484              |
| 3       | 3,7   | - 0,1           | 0,01                | 1,2   | + 0,02          | 0,0004              |
| 4       | 3,7   | - 0,1           | 0,01                | 1,2   | + 0,02          | 0,0004              |
| 5       | 3,7   | - 0,1           | 0,01                | 1,2   | + 0,02          | 0,0004              |
| 6       | 3,6   | - 0,2           | 0,04                | 1,2   | + 0,02          | 0,0004              |
| 7       | 4,0   | + 0,2           | 0,04                | 1,0   | - 0,18          | 0,0324              |
| 8       | 3,9   | + 0,1           | 0,01                | 1,0   | - 0,18          | 0,0324              |
| 9       | 3,8   | -               | -                   | 1,2   | + 0,02          | 0,0004              |
| 10      | 3,8   | -               | -                   | 1,0   | - 0,18          | 0,0324              |
| Summe   | 38,0  | 0,0             | 0,22                | 11,8  | 0,00            | 0,1960              |

$\bar{x} = 3,8$   
 $s = 0,156$   
 $v = 0,041$

$\bar{x} = 1,18$   
 $s = 0,1475$   
 $v = 0,125$

$v = \frac{4,1\%}{\underline{\underline{11\%}}}$

$v = \frac{12,5\%}{\underline{\underline{11\%}}}$

Bestimmung der methodischen Streubreite  
der photom. Methode

Serum Nr. 1

( normale Aktivität )

Serum Nr. 2

( erniedrigte Aktivität )

| Messung | $x_i$  | $x_i - \bar{x}$ | $(x_i - \bar{x})^2$ | $x_i$ | $x_i - \bar{x}$ | $(x_i - \bar{x})^2$ |
|---------|--------|-----------------|---------------------|-------|-----------------|---------------------|
| 1       | 176,5  | - 5,5           | 30,25               | 60,0  | - 5,0           | 25,00               |
| 2       | 177,5  | - 0,5           | 0,25                | 67,5  | + 2,5           | 6,25                |
| 3       | 190,0  | +12,0           | 144,00              | 65,0  | 0,0             | -                   |
| 4       | 182,5  | + 4,5           | 20,25               | 67,5  | + 2,5           | 6,25                |
| 5       | 175,0  | - 3,0           | 9,00                | 67,5  | + 2,5           | 6,25                |
| 6       | 182,5  | + 4,5           | 20,25               | 60,0  | - 5,0           | 25,00               |
| 7       | 172,5  | - 5,5           | 30,25               | 65,0  | 0,0             | -                   |
| 8       | 182,5  | + 4,5           | 20,25               | 65,0  | 0,0             | -                   |
| 9       | 165,0  | -13,0           | 169,00              | 67,5  | + 2,5           | 6,25                |
| 10      | 180,0  | + 2,0           | 4,00                | 65,0  | 0,0             | -                   |
| Summe   | 1780,0 | 0,0             | 447,50              | 650,0 | 0,0             | 75,00               |

$$\bar{x} = \underline{\underline{178,0}}$$

$$s = \underline{\underline{+ 7,05}}$$

$$v = \underline{\underline{0,0396}}$$

$$v = \underline{\underline{3,96\%}}$$

$$\bar{x} = \underline{\underline{65,0}}$$

$$s = \underline{\underline{+ 2,886}}$$

$$v = \underline{\underline{0,0444}}$$

$$v = \underline{\underline{4,44\%}}$$

Ermittlung der subjektiven Fehlerbreite  
bei Verwendung der Testpapiermethode

ACHOLEST

( Ableswerte des Kontrolluntersuchers )

Serum Nr.1

Serum Nr. 2

| Messung | $x_i$ | $x_i - \bar{x}$ | $(x_i - \bar{x})^2$ | $x_i$ | $x_i - \bar{x}$ | $(x_i - \bar{x})^2$ |
|---------|-------|-----------------|---------------------|-------|-----------------|---------------------|
| 1       | 13    | + 0,5           | 0,25                | 30    | - 5,3           | 28,09               |
| 2       | 13    | + 0,5           | 0,25                | 32    | - 3,3           | 10,89               |
| 3       | 11    | - 1,5           | 2,25                | 33    | - 2,3           | 5,29                |
| 4       | 11    | - 1,5           | 2,25                | 22    | - 13,3          | 176,89              |
| 5       | 11    | - 1,5           | 2,25                | 39    | + 3,7           | 13,69               |
| 6       | 12    | - 0,5           | 0,25                | 39    | + 3,7           | 13,69               |
| 7       | 14    | + 1,5           | 2,25                | 40    | + 4,7           | 22,09               |
| 8       | 14    | + 1,5           | 2,25                | 40    | + 4,7           | 22,09               |
| 9       | 13    | + 0,5           | 0,25                | 40    | + 4,7           | 22,09               |
| 10      | 13    | + 0,5           | 0,25                | 38    | + 2,7           | 7,29                |
| Summe   | 125   | 0,0             | 12,50               | 353   | 0,0             | 322,10              |

$$\bar{x} = 12,5$$

$$s = 1,1786$$

$$\bar{x} = 35,3$$

$$s = 5,982$$

Ermittlung der subjektiven Fehlerbreite  
bei Verwendung der Testpapiermethode  
Merckotest  
( Ableswerte des Kontrolluntersuchers )

| Serum Nr. 1 |       |                 |                     | Serum Nr. 2 |                 |                     |
|-------------|-------|-----------------|---------------------|-------------|-----------------|---------------------|
| Messung     | $x_i$ | $x_i - \bar{x}$ | $(x_i - \bar{x})^2$ | $x_i$       | $x_i - \bar{x}$ | $(x_i - \bar{x})^2$ |
| 1           | 4,1   | + 0,3           | 0,09                | 1,4         | + 0,22          | 0,0484              |
| 2           | 3,7   | - 0,1           | 0,01                | 1,4         | + 0,22          | 0,0484              |
| 3           | 3,7   | - 0,1           | 0,01                | 1,2         | + 0,02          | 0,0004              |
| 4           | 3,7   | - 0,1           | 0,01                | 1,2         | + 0,02          | 0,0004              |
| 5           | 3,7   | - 0,1           | 0,01                | 1,2         | + 0,02          | 0,0004              |
| 6           | 3,6   | - 0,2           | 0,04                | 1,2         | + 0,02          | 0,0004              |
| 7           | 4,0   | + 0,2           | 0,04                | 1,0         | - 0,18          | 0,0324              |
| 8           | 3,9   | + 0,1           | 0,01                | 1,0         | - 0,18          | 0,0324              |
| 9           | 3,8   | -               | -                   | 1,2         | + 0,02          | 0,0004              |
| 10          | 3,8   | -               | -                   | 1,0         | - 0,18          | 0,0324              |
| Summe       | 38,0  | 0,0             | 0,22                | 11,8        | 0,00            | 0,1960              |

$$\bar{x} = 3,8$$

$$s = 0,156$$

$$\bar{x} = 1,18$$

$$s = 0,1475$$

Vergleichende Messung der SChE-Aktivität mit der photometrischen Methode (x), mit Acholest (y), mit Merckotest (z) und Berechnung der Korrelationskoeffizienten  $r_{xy}$  und  $r_{xz}$ .

| Serum Nr. | $x_i$ | $y_i$ | $z_i$ |
|-----------|-------|-------|-------|
| 1         | 287,5 | 12    | 4,8   |
| 2         | 285,0 | 10    | 4,2   |
| 3         | 132,5 | 37    | 2,7   |
| 4         | 175,5 | 14    | 3,8   |
| 5         | 232,5 | 13    | 4,6   |
| 6         | 240,0 | 13    | 5,0   |
| 7         | 115,0 | 44    | 2,7   |
| 8         | 192,5 | 18    | 4,3   |
| 9         | 210,0 | 13    | 4,5   |
| 10        | 212,5 | 27    | 4,7   |
| 11        | 140,0 | 21    | 3,9   |
| 12        | 202,5 | 24    | 4,2   |
| 13        | 65,0  | 51    | 0,0   |
| 14        | 65,0  | 73    | 1,9   |
| 15        | 67,5  | 80    | 2,6   |
| 16        | 162,5 | 34    | 4,3   |
| 17        | 180,0 | 30    | 3,9   |
| 18        | 67,5  | 33    | 1,6   |
| 19        | 202,5 | 16    | 5,7   |
| 20        | 305,0 | 11    | 6,8   |
| 21        | 120,0 | 27    | 2,1   |
| 22        | 265,0 | 13    | 6,8   |
| 23        | 215,0 | 19    | 5,1   |
| 24        | 225,0 | 18    | 4,3   |
| 25        | 122,5 | 21    | 3,5   |
| 26        | 60,0  | 67    | 1,2   |
| 27        | 110,0 | 19    | 3,5   |
| 28        | 207,5 | 14    | 4,9   |
| 29        | 125,0 | 19    | 1,9   |
| 30        | 215,0 | 29    | 4,8   |
| 31        | 325,0 | 10,5  | 7,2   |
| 32        | 130,0 | 39    | 3,9   |

| Serum Nr. | $x_i$ | $y_i$ | $z_i$ |
|-----------|-------|-------|-------|
| 33        | 180,0 | 21    | 4,7   |
| 34        | 52,5  | 65    | 1,3   |
| 35        | 170,0 | 18    | 4,6   |
| 36        | 230,0 | 13    | 6,1   |
| 37        | 165,0 | 15    | 3,4   |
| 38        | 212,5 | 23    | 4,9   |
| 39        | 115,0 | 20    | 2,9   |
| 40        | 235,0 | 11    | 5,4   |
| 41        | 157,5 | 18    | 4,1   |
| 42        | 175,0 | 27    | 3,5   |
| 43        | 170,0 | 14    | 5,4   |
| 44        | 265,0 | 15    | 5,8   |
| 45        | 245,0 | 10    | 6,3   |
| 46        | 160,0 | 18    | 3,0   |
| 47        | 190,0 | 12    | 4,7   |
| 48        | 262,5 | 11    | 4,9   |
| 49        | 110,0 | 37    | 1,5   |
| 50        | 300,0 | 9     | 5,3   |
| 51        | 217,5 | 11,5  | 4,3   |
| 52        | 212,5 | 12    | 4,0   |
| 53        | 237,5 | 10    | 5,0   |
| 54        | 132,5 | 17    | 2,9   |
| 55        | 162,5 | 14    | 3,6   |
| 56        | 30,0  | ü 60  | 0,6   |
| 57        | 235,0 | 9     | 4,4   |
| 58        | 230,0 | 9     | 4,9   |
| 59        | 290,0 | 7,5   | 5,1   |
| 60        | 15,0  | ü 60  | 0,9   |
| 61        | 162,5 | 16,5  | 3,1   |
| 62        | 285,0 | 7,5   | 5,8   |
| 63        | 192,5 | 12,5  | 3,9   |
| 64        | 137,5 | 14,5  | 2,8   |
| 65        | 205,0 | 44    | 1,5   |
| 66        | 85,0  | 32    | 2,3   |
| 67        | 290,0 | 10    | 6,2   |
| 68        | 132,5 | 14    | 2,9   |

| Serum Nr. | $x_i$ | $y_i$ | $z_i$ |
|-----------|-------|-------|-------|
| 69        | 182,5 | 10,5  | 4,5   |
| 70        | 245,0 | 13    | 4,5   |
| 71        | 230,0 | 11    | 4,5   |
| 72        | 135,0 | 28    | 2,3   |
| 73        | 317,5 | 9     | 6,5   |
| 74        | 97,5  | 27    | 2,1   |
| 75        | 140,0 | 18,5  | 2,7   |
| 76        | 220,0 | 10    | 5,1   |
| 77        | 137,5 | 20    | 2,5   |
| 78        | 155,0 | 17,5  | 3,0   |
| 79        | 22,5  | ü 60  | 0,0   |
| 80        | 135,0 | 17    | 3,3   |
| 81        | 85,0  | 34    | 1,5   |
| 82        | 57,5  | 46    | 1,0   |
| 83        | 345,0 | 6     | 5,8   |
| 84        | 215,0 | 11,5  | 5,1   |
| 85        | 40,0  | 50    | 1,1   |
| 86        | 117,5 | 17,5  | 3,2   |
| 87        | 117,5 | 18,5  | 2,9   |
| 88        | 195,0 | 16    | 3,7   |
| 89        | 247,5 | 10    | 4,5   |
| 90        | 210,0 | 15    | 4,4   |
| 91        | 200,0 | 10    | 4,4   |
| 92        | 140,0 | 15    | 3,4   |
| 93        | 177,5 | 16    | 3,8   |
| 94        | 245,0 | 11    | 4,8   |
| 95        | 225,0 | 13    | 4,1   |
| 96        | 155,0 | 15,5  | 3,0   |
| 97        | 172,5 | 17    | 3,7   |
| 98        | 235,0 | 17    | 3,3   |
| 99        | 175,0 | 24    | 2,9   |
| 100       | 115,0 | 36,5  | 1,6   |
| 101       | 122,5 | 35,5  | 2,0   |
| 102       | 225,0 | 20    | 2,9   |
| 103       | 70,0  | ü 60  | 0,8   |
| 104       | 265,0 | 18    | 3,4   |

| Serum Nr. | $x_i$ | $y_i$ | $z_i$ |
|-----------|-------|-------|-------|
| 105       | 295,0 | 16    | 4,4   |
| 106       | 87,5  | 37    | 2,5   |
| 107       | 160,0 | 20    | 2,9   |
| 108       | 65,0  | 52    | 1,4   |
| 109       | 115,0 | 27,5  | 2,0   |
| 110       | 267,5 | 8,5   | 5,1   |
| 111       | 130,0 | 18    | 2,3   |
| 112       | 245,0 | 8     | 4,7   |
| 113       | 230,0 | 9,5   | 4,5   |
| 114       | 135,0 | 16    | 2,9   |
| 115       | 175,0 | 15    | 3,1   |
| 116       | 177,5 | 7     | 5,8   |
| 117       | 182,5 | 11,5  | 3,8   |
| 118       | 100,0 | 23    | 1,1   |
| 119       | 215,0 | 12,5  | 4,4   |
| 120       | 157,5 | 14    | 3,4   |
| 121       | 85,0  | 30    | 2,0   |
| 122       | 187,5 | 12,5  | 2,1   |
| 123       | 50,0  | 39    | 1,2   |
| 124       | 90,0  | 30    | 1,5   |
| 125       | 187,5 | 11    | 4,4   |
| 126       | 87,5  | 30,5  | 1,4   |
| 127       | 160,0 | 17,5  | 3,5   |
| 128       | 107,5 | 30    | 2,4   |
| 129       | 247,5 | 10    | 5,3   |
| 130       | 147,5 | 23    | 3,0   |
| 131       | 202,5 | 15    | 4,1   |
| 132       | 145,0 | 15    | 3,5   |
| 133       | 192,5 | 13    | 4,4   |
| 134       | 105,0 | 21    | 3,2   |
| 135       | 140,0 | 18,5  | 4,0   |
| 136       | 145,0 | 13    | 4,5   |
| 137       | 255,0 | 8,5   | 6,8   |
| 138       | 107,5 | 21,5  | 3,1   |
| 139       | 105,0 | 19    | 3,2   |
| 140       | 187,5 | 13    | 5,3   |

| Serum Nr. | $x_i$ | $y_i$ | $z_i$ |
|-----------|-------|-------|-------|
| 141       | 187,5 | 13    | 5,1   |
| 142       | 105,0 | 23,5  | 2,9   |
| 143       | 215,5 | 11    | 5,1   |
| 144       | 150,0 | 16,5  | 4,4   |
| 145       | 232,5 | 9,5   | 6,1   |
| 146       | 232,5 | 8,5   | 6,7   |
| 147       | 125,0 | 19    | 4,5   |
| 148       | 30,0  | 34    | 1,8   |
| 149       | 247,5 | 8     | 6,8   |
| 150       | 160,0 | 7     | 6,1   |
| 151       | 122,5 | 17    | 4,4   |
| 152       | 97,5  | 20    | 2,9   |
| 153       | 220,0 | 9,5   | 6,8   |
| 154       | 127,5 | 17,5  | 3,2   |
| 155       | 175,0 | 12    | 4,4   |
| 156       | 205,0 | 11,5  | 4,3   |
| 157       | 187,5 | 12    | 4,9   |
| 158       | 225,0 | 9     | 5,9   |
| 159       | 177,5 | 8,5   | 4,6   |
| 160       | 55,0  | 33    | 1,7   |
| 161       | 275,0 | 4,5   | 7,6   |
| 162       | 317,5 | 5,5   | 6,8   |
| 163       | 242,5 | 6     | 5,6   |
| 164       | 280,0 | 15    | 6,0   |
| 165       | 70,0  | 22    | 2,7   |
| 166       | 265,0 | 9,5   | 6,7   |
| 167       | 107,5 | 22    | 4,4   |
| 168       | 177,5 | 14    | 5,4   |
| 169       | 130,0 | 14    | 4,4   |
| 170       | 122,5 | 25,5  | 3,5   |
| 171       | 182,5 | 16    | 4,3   |
| 172       | 127,5 | 18    | 4,0   |
| 173       | 195,0 | 12,5  | 6,4   |
| 174       | 175,0 | 16,5  | 4,9   |
| 175       | 75,0  | 19,5  | 2,8   |
| 176       | 95,0  | 28    | 2,2   |

| Serum Nr. | $x_i$   | $y_i$  | $z_i$  |
|-----------|---------|--------|--------|
| 177       | 255,0   | 9      | 5,4    |
| 178       | 152,5   | 16     | 3,7    |
| 179       | 95,0    | 26     | 1,9    |
| 180       | 210,0   | 10     | 4,1    |
| Summe     | 30978,5 | 3674,5 | 694,29 |

$$\bar{x} = 172,1 \quad \bar{y} = 20,32 \quad \bar{z} = 3,857$$

| Serum Nr. | $x_i - \bar{x}$ | $y_i - \bar{y}$ | $z_i - \bar{z}$ |
|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 1         | + 115,4         | - 8,32          | + 0,943         |
| 2         | + 112,9         | - 10,32         | + 0,343         |
| 3         | - 39,6          | + 16,68         | - 1,157         |
| 4         | + 3,4           | - 6,32          | - 0,057         |
| 5         | + 60,4          | - 7,32          | + 0,743         |
| 6         | + 67,9          | - 7,32          | + 1,143         |
| 7         | - 57,1          | + 23,68         | - 1,157         |
| 8         | + 20,4          | - 2,32          | + 0,443         |
| 9         | + 37,9          | - 7,32          | + 0,643         |
| 10        | + 40,4          | + 6,68          | + 0,843         |
| 11        | - 32,1          | + 0,68          | + 0,043         |
| 12        | + 30,4          | + 3,68          | + 0,343         |
| 13        | - 107,1         | + 30,68         | - 3,857         |
| 14        | - 107,1         | + 52,68         | - 1,957         |
| 15        | - 104,6         | + 59,68         | - 1,257         |
| 16        | - 9,6           | + 13,68         | + 0,443         |
| 17        | + 7,9           | + 9,68          | + 0,043         |
| 18        | - 104,6         | + 12,68         | - 2,257         |
| 19        | + 30,4          | - 4,32          | + 1,843         |
| 20        | + 132,9         | - 9,32          | + 2,943         |
| 21        | - 52,1          | + 6,68          | - 1,757         |
| 22        | + 92,9          | - 7,32          | + 2,943         |
| 23        | + 42,9          | - 1,32          | + 1,243         |
| 24        | + 52,9          | - 2,32          | + 0,443         |
| 25        | - 49,6          | + 0,68          | - 0,357         |
| 26        | - 112,1         | + 46,68         | - 2,657         |
| 27        | - 62,1          | - 1,32          | - 0,357         |
| 28        | + 35,4          | - 6,32          | + 1,043         |
| 29        | - 47,1          | - 1,32          | - 1,957         |
| 30        | + 42,9          | + 8,68          | + 0,943         |
| 31        | + 152,9         | - 9,82          | + 3,343         |
| 32        | - 42,1          | + 18,68         | + 0,043         |
| 33        | + 7,9           | + 0,68          | + 0,843         |
| 34        | - 119,6         | + 44,68         | - 2,557         |
| 35        | - 2,1           | - 2,32          | + 0,743         |

| Fortsetzung | $x_i - \bar{x}$ | $y_i - \bar{y}$ | $z_i - \bar{z}$ |
|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 36          | + 57,9          | - 7,32          | + 2,243         |
| 37          | - 7,1           | - 5,32          | - 0,457         |
| 38          | + 40,4          | + 2,68          | + 1,043         |
| 39          | - 57,1          | - 0,32          | - 0,957         |
| 40          | + 62,9          | - 9,32          | + 1,543         |
| 41          | - 14,6          | - 2,32          | + 0,243         |
| 42          | + 2,9           | + 6,68          | - 0,357         |
| 43          | - 2,1           | - 6,32          | + 1,543         |
| 44          | + 92,9          | - 5,32          | + 1,943         |
| 45          | + 72,9          | - 10,32         | + 2,443         |
| 46          | - 12,1          | - 2,32          | - 0,857         |
| 47          | + 17,9          | - 8,32          | + 0,843         |
| 48          | + 90,4          | - 9,32          | + 1,043         |
| 49          | - 62,1          | + 16,68         | - 2,357         |
| 50          | + 127,9         | - 11,32         | + 1,443         |
| 51          | + 45,4          | - 8,82          | + 0,443         |
| 52          | + 40,4          | - 8,32          | + 0,143         |
| 53          | + 65,4          | - 10,32         | + 1,143         |
| 54          | - 39,6          | - 3,32          | - 0,957         |
| 55          | - 9,6           | - 6,32          | - 0,257         |
| 56          | - 142,1         | + 39,68         | - 3,257         |
| 57          | + 62,9          | - 11,32         | + 0,543         |
| 58          | + 57,9          | - 11,32         | + 1,043         |
| 59          | + 117,9         | - 12,82         | + 1,243         |
| 60          | - 157,1         | + 39,68         | - 2,957         |
| 61          | - 9,6           | - 3,82          | - 0,757         |
| 62          | + 112,9         | - 12,82         | + 1,943         |
| 63          | + 20,4          | - 7,82          | + 0,043         |
| 64          | - 34,6          | - 5,82          | - 1,057         |
| 65          | + 32,9          | + 23,68         | - 2,357         |
| 66          | - 87,1          | + 11,68         | - 1,557         |
| 67          | + 117,9         | - 10,32         | + 2,343         |
| 68          | - 39,6          | - 6,32          | - 0,957         |
| 69          | + 10,4          | - 9,82          | + 0,643         |
| 70          | + 72,9          | - 7,32          | + 0,643         |

| Fortsetzung | $x_i - \bar{x}$ | $y_i - \bar{y}$ | $z_i - \bar{z}$ |
|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 71          | + 57,9          | - 9,32          | + 0,643         |
| 72          | - 37,1          | + 7,68          | - 1,557         |
| 73          | + 145,4         | - 11,32         | + 2,643         |
| 74          | - 74,6          | + 6,68          | - 1,757         |
| 75          | - 32,1          | - 1,82          | - 1,157         |
| 76          | + 47,9          | - 10,32         | + 1,243         |
| 77          | - 34,6          | - 0,32          | - 1,357         |
| 78          | - 17,1          | - 2,82          | - 0,857         |
| 79          | - 149,6         | + 39,68         | - 3,857         |
| 80          | - 37,1          | - 3,32          | - 0,557         |
| 81          | - 87,1          | + 13,68         | - 2,357         |
| 82          | - 114,6         | + 25,68         | - 2,857         |
| 83          | + 172,9         | - 14,32         | + 1,943         |
| 84          | + 42,9          | - 8,82          | + 1,243         |
| 85          | - 132,1         | + 29,68         | - 2,757         |
| 86          | - 54,6          | - 2,82          | - 0,657         |
| 87          | - 54,6          | - 1,82          | - 0,957         |
| 88          | + 22,9          | - 4,32          | - 0,157         |
| 89          | + 75,4          | - 10,32         | + 0,643         |
| 90          | + 37,9          | - 5,32          | + 0,543         |
| 91          | + 27,9          | - 10,32         | + 0,543         |
| 92          | - 32,1          | - 5,32          | - 0,457         |
| 93          | + 5,4           | - 4,32          | - 0,057         |
| 94          | + 72,9          | - 9,32          | + 0,943         |
| 95          | + 52,9          | - 7,32          | + 0,243         |
| 96          | - 17,1          | - 4,82          | - 0,857         |
| 97          | - 172,1         | - 3,32          | - 0,157         |
| 98          | + 62,9          | - 3,32          | - 0,557         |
| 99          | + 2,9           | + 3,68          | - 0,957         |
| 100         | - 57,1          | + 16,18         | - 2,257         |
| 101         | - 49,6          | + 15,18         | - 1,857         |
| 102         | + 52,9          | - 0,32          | - 0,957         |
| 103         | - 102,1         | + 39,68         | - 3,057         |
| 104         | + 92,9          | - 2,32          | - 0,457         |
| 105         | + 122,9         | - 4,32          | + 0,543         |

| Fortsetzung | $x_i - \bar{x}$ | $y_i - \bar{y}$ | $z_i - \bar{z}$ |
|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 106         | - 84,6          | + 16,68         | - 1,357         |
| 107         | - 12,1          | - 0,32          | - 0,957         |
| 108         | - 107,1         | + 31,68         | - 2,457         |
| 109         | - 57,1          | + 7,18          | - 1,857         |
| 110         | + 95,4          | - 11,82         | + 1,243         |
| 111         | - 42,1          | - 2,32          | - 1,557         |
| 112         | + 72,9          | - 12,32         | + 0,843         |
| 113         | + 57,9          | - 10,82         | + 0,643         |
| 114         | - 37,1          | - 4,32          | - 0,957         |
| 115         | + 2,9           | - 5,32          | - 0,757         |
| 116         | + 5,4           | - 13,32         | + 1,943         |
| 117         | + 10,4          | - 8,82          | - 0,057         |
| 118         | - 72,1          | + 2,68          | - 2,757         |
| 119         | + 42,9          | - 7,82          | + 0,543         |
| 120         | - 14,6          | - 6,32          | - 0,457         |
| 121         | - 87,1          | + 9,68          | - 1,857         |
| 122         | + 15,4          | - 7,82          | - 1,757         |
| 123         | - 122,1         | + 18,68         | - 2,657         |
| 124         | - 82,1          | + 9,68          | - 2,357         |
| 125         | + 15,4          | - 9,32          | + 0,543         |
| 126         | - 84,6          | + 10,18         | - 2,457         |
| 127         | - 12,1          | - 2,82          | - 0,357         |
| 128         | - 64,6          | + 9,68          | - 1,457         |
| 129         | + 75,4          | - 10,32         | + 1,443         |
| 130         | - 24,6          | + 2,68          | - 0,857         |
| 131         | + 30,4          | - 5,32          | + 0,243         |
| 132         | - 27,1          | - 5,32          | - 0,357         |
| 133         | + 20,4          | - 7,32          | + 0,543         |
| 134         | - 67,1          | + 0,68          | - 0,657         |
| 135         | - 32,1          | - 1,82          | + 0,143         |
| 136         | - 27,1          | - 7,32          | + 0,643         |
| 137         | + 82,9          | - 11,82         | + 2,943         |
| 138         | - 64,6          | + 1,18          | - 0,757         |
| 139         | - 67,1          | - 1,32          | - 0,657         |
| 140         | + 15,4          | - 7,32          | + 1,443         |

| Fortsetzung | $x_1 - \bar{x}$ | $y_1 - \bar{y}$ | $z_1 - \bar{z}$ |
|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 141         | + 15,4          | - 7,32          | + 1,243         |
| 142         | - 67,1          | + 3,18          | - 0,957         |
| 143         | + 43,4          | - 9,32          | + 0,243         |
| 144         | - 22,1          | - 3,82          | + 0,543         |
| 145         | + 60,4          | - 10,82         | + 2,243         |
| 146         | + 60,4          | - 11,82         | + 2,843         |
| 147         | - 47,1          | - 1,32          | + 0,643         |
| 148         | - 142,1         | + 13,68         | - 2,057         |
| 149         | + 75,4          | - 12,32         | + 2,943         |
| 150         | - 12,1          | - 13,32         | + 2,243         |
| 151         | - 49,6          | - 3,32          | + 0,543         |
| 152         | - 74,6          | - 0,32          | - 0,957         |
| 153         | + 47,9          | - 10,82         | + 2,943         |
| 154         | - 44,6          | - 2,82          | - 0,657         |
| 155         | + 2,9           | - 8,32          | + 0,543         |
| 156         | + 32,9          | - 8,82          | + 0,443         |
| 157         | + 15,4          | - 8,32          | + 1,043         |
| 158         | + 52,9          | - 11,32         | + 2,043         |
| 159         | + 5,4           | - 11,82         | + 0,743         |
| 160         | - 117,1         | + 12,68         | - 2,157         |
| 161         | + 102,9         | - 15,82         | + 3,743         |
| 162         | + 145,4         | - 14,82         | + 2,943         |
| 163         | + 70,4          | - 14,32         | + 1,743         |
| 164         | + 107,9         | - 5,32          | + 2,143         |
| 165         | - 102,1         | + 1,68          | - 1,157         |
| 166         | + 92,9          | - 10,82         | + 2,843         |
| 167         | - 64,6          | + 1,68          | + 0,543         |
| 168         | + 5,4           | - 6,32          | + 1,543         |
| 169         | - 42,1          | - 6,32          | + 0,543         |
| 170         | - 49,6          | + 5,18          | - 0,357         |
| 171         | + 10,4          | - 4,32          | + 0,443         |
| 172         | - 44,6          | - 2,32          | + 0,143         |
| 173         | + 22,9          | - 7,82          | + 2,543         |
| 174         | + 2,9           | - 3,82          | + 1,043         |
| 175         | - 97,1          | - 0,82          | - 1,057         |

| Fortsetzung | $x_i - \bar{x}$ | $y_i - \bar{y}$ | $z_i - \bar{z}$ |
|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 176         | - 77,1          | + 7,68          | - 1,657         |
| 177         | + 82,9          | - 11,32         | + 1,543         |
| 178         | - 19,6          | - 4,32          | - 0,157         |
| 179         | - 77,1          | + 5,68          | - 1,957         |
| 180         | + 37,9          | - 10,32         | + 0,243         |
| Summe       | + 5146,1        | + 867,90        | + 115,428       |
|             | - 5145,6        | - 867,00        | - 115,745       |

| Serum Nr. | $(x_i - \bar{x})^2$ | $(y_i - \bar{y})^2$ | $(z_i - \bar{z})^2$ |
|-----------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 1         | 13317,16            | 69,2224             | 0,889249            |
| 2         | 12746,41            | 106,5024            | 0,117649            |
| 3         | 1568,16             | 278,2224            | 1,345600            |
| 4         | 11,56               | 39,9424             | 0,003249            |
| 5         | 3648,16             | 53,5824             | 0,552049            |
| 6         | 4610,41             | 53,5824             | 1,294600            |
| 7         | 3260,41             | 560,7424            | 1,345600            |
| 8         | 416,16              | 5,3824              | 0,196249            |
| 9         | 1436,41             | 53,5824             | 0,413449            |
| 10        | 1632,16             | 44,6224             | 0,710649            |
| 11        | 1030,41             | 0,4624              | 0,001849            |
| 12        | 924,16              | 13,5424             | 0,117649            |
| 13        | 11470,41            | 941,2624            | 14,899600           |
| 14        | 11470,41            | 2775,1824           | 3,841600            |
| 15        | 10941,16            | 3561,7024           | 1,587600            |
| 16        | 92,16               | 187,1424            | 0,196249            |
| 17        | 62,41               | 93,7024             | 0,001849            |
| 18        | 10941,16            | 160,7824            | 5,107600            |
| 19        | 924,16              | 18,6624             | 3,385600            |
| 20        | 17662,41            | 86,8624             | 8,643600            |
| 21        | 2714,41             | 44,6224             | 3,097600            |
| 22        | 8630,41             | 53,5824             | 8,643600            |
| 23        | 1840,41             | 1,7424              | 1,537600            |
| 24        | 2798,41             | 5,3824              | 0,196249            |
| 25        | 2460,16             | 0,4624              | 0,127449            |
| 26        | 12566,41            | 2179,0224           | 7,075600            |
| 27        | 3856,41             | 1,7424              | 0,127449            |
| 28        | 1253,16             | 39,9424             | 1,081600            |
| 29        | 2218,41             | 1,7424              | 3,841600            |
| 30        | 1840,41             | 75,3424             | 0,889249            |
| 31        | 21378,41            | 96,4324             | 11,155600           |
| 32        | 1772,41             | 348,9424            | 0,001849            |
| 33        | 62,41               | 0,4624              | 0,710649            |
| 34        | 14304,16            | 1996,3024           | 6,553600            |
| 35        | 4,41                | 5,3824              | 0,552049            |

| Fortsetzung | $(x_i - \bar{x})^2$ | $(y_i - \bar{y})^2$ | $(z_i - \bar{z})^2$ |
|-------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 36          | 3352,41             | 53,5824             | 5,017600            |
| 37          | 50,41               | 28,3024             | 0,208849            |
| 38          | 1632,16             | 7,1824              | 1,081600            |
| 39          | 3260,41             | 0,1024              | 0,915849            |
| 40          | 3956,41             | 86,8624             | 2,371600            |
| 41          | 213,16              | 5,3824              | 0,059049            |
| 42          | 8,41                | 44,6224             | 0,552049            |
| 43          | 4,41                | 39,9424             | 2,371600            |
| 44          | 8630,41             | 28,3024             | 3,763600            |
| 45          | 5314,41             | 106,5024            | 5,953600            |
| 46          | 146,41              | 5,3824              | 0,734449            |
| 47          | 320,41              | 69,2224             | 0,710649            |
| 48          | 8172,16             | 86,8624             | 1,081600            |
| 49          | 3856,41             | 278,2224            | 5,569600            |
| 50          | 16358,41            | 128,1424            | 2,073600            |
| 51          | 2061,16             | 77,7924             | 0,196249            |
| 52          | 1632,16             | 69,2224             | 0,020449            |
| 53          | 4277,16             | 106,5024            | 1,299600            |
| 54          | 1568,16             | 11,0224             | 0,915849            |
| 55          | 92,16               | 39,9424             | 0,066049            |
| 56          | 20192,41            | 1574,5024           | 10,627600           |
| 57          | 3956,41             | 128,1424            | 0,294849            |
| 58          | 3352,41             | 128,1424            | 1,081600            |
| 59          | 13900,41            | 164,3524            | 1,537600            |
| 60          | 24680,41            | 1574,5024           | 8,761600            |
| 61          | 92,16               | 14,5924             | 0,573049            |
| 62          | 12746,41            | 164,3524            | 3,763600            |
| 63          | 416,16              | 61,1524             | 0,001849            |
| 64          | 1197,16             | 33,8724             | 1,123600            |
| 65          | 1082,41             | 560,7424            | 5,569600            |
| 66          | 7586,41             | 136,4224            | 2,433600            |
| 67          | 13900,41            | 106,5024            | 5,475600            |
| 68          | 1568,16             | 39,9424             | 0,915849            |
| 69          | 108,16              | 96,4324             | 0,413449            |
| 70          | 5314,41             | 53,5824             | 0,413449            |

| Fortsetzung | $(x_i - \bar{x})^2$ | $(y_i - \bar{y})^2$ | $(z_i - \bar{z})^2$ |
|-------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 71          | 3352,41             | 86,8624             | 0,413449            |
| 72          | 1376,41             | 58,9824             | 2,433600            |
| 73          | 21141,16            | 128,1424            | 6,969600            |
| 74          | 5565,16             | 44,6224             | 3,097600            |
| 75          | 1030,41             | 3,3124              | 1,345600            |
| 76          | 2294,41             | 106,5024            | 1,537600            |
| 77          | 1197,16             | 0,1024              | 1,849600            |
| 78          | 292,41              | 7,9524              | 0,734449            |
| 79          | 22380,16            | 1574,5024           | 14,899600           |
| 80          | 1376,41             | 11,0224             | 0,310249            |
| 81          | 7586,41             | 187,1424            | 5,569600            |
| 82          | 13133,16            | 659,4624            | 8,179600            |
| 83          | 29894,41            | 205,0624            | 3,763600            |
| 84          | 1840,41             | 77,7924             | 1,537600            |
| 85          | 17450,41            | 880,9024            | 7,617600            |
| 86          | 2981,16             | 7,9524              | 0,431649            |
| 87          | 2981,16             | 3,3124              | 0,915849            |
| 88          | 524,41              | 18,6624             | 0,024649            |
| 89          | 5685,16             | 106,5024            | 0,413449            |
| 90          | 1436,41             | 28,3024             | 0,294849            |
| 91          | 778,41              | 106,5024            | 0,294849            |
| 92          | 1030,41             | 28,3024             | 0,208849            |
| 93          | 29,16               | 18,6624             | 0,003249            |
| 94          | 5314,41             | 86,8624             | 0,889249            |
| 95          | 2798,41             | 53,5824             | 0,059049            |
| 96          | 292,41              | 23,2324             | 0,734449            |
| 97          | 0,16                | 11,0224             | 0,024649            |
| 98          | 3956,41             | 11,0224             | 0,310249            |
| 99          | 8,41                | 13,5424             | 0,915849            |
| 100         | 3260,41             | 216,7924            | 5,107600            |
| 101         | 2460,16             | 230,4324            | 3,459600            |
| 102         | 2798,41             | 0,1024              | 0,915849            |
| 103         | 10424,41            | 1574,5024           | 9,363600            |
| 104         | 8630,41             | 5,3824              | 0,208849            |
| 105         | 15104,41            | 18,6624             | 0,294849            |

| Fortsetzung | $(x_i - \bar{x})^2$ | $(y_i - \bar{y})^2$ | $(z_i - \bar{z})^2$ |
|-------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 106         | 7157,16             | 278,2224            | 1,849600            |
| 107         | 146,41              | 0,1024              | 0,915849            |
| 108         | 11470,41            | 1003,6224           | 6,051600            |
| 109         | 3260,41             | 51,5524             | 3,459600            |
| 110         | 9101,16             | 139,7124            | 1,537600            |
| 111         | 1772,41             | 5,3824              | 2,433600            |
| 112         | 5314,41             | 151,7824            | 0,710649            |
| 113         | 3352,41             | 117,0724            | 0,413449            |
| 114         | 1376,41             | 18,6624             | 0,915849            |
| 115         | 8,41                | 28,3024             | 0,573049            |
| 116         | 29,16               | 177,4224            | 3,763600            |
| 117         | 108,16              | 77,7924             | 0,003249            |
| 118         | 5198,41             | 7,1824              | 7,617600            |
| 119         | 1840,41             | 61,1524             | 0,294849            |
| 120         | 213,16              | 39,9424             | 0,208849            |
| 121         | 7586,41             | 93,7024             | 3,459600            |
| 122         | 237,16              | 61,1524             | 3,097600            |
| 123         | 14908,41            | 348,9424            | 7,075600            |
| 124         | 6740,41             | 93,7024             | 5,569600            |
| 125         | 237,41              | 86,8624             | 0,294849            |
| 126         | 7157,16             | 103,6324            | 6,051600            |
| 127         | 146,41              | 7,9524              | 0,127449            |
| 128         | 4173,16             | 93,7024             | 2,131600            |
| 129         | 5685,16             | 106,5024            | 2,073600            |
| 130         | 605,16              | 7,1824              | 0,734449            |
| 131         | 924,16              | 28,3024             | 0,059049            |
| 132         | 734,41              | 28,3024             | 0,127449            |
| 133         | 416,16              | 53,5824             | 0,294849            |
| 134         | 4502,41             | 0,4624              | 0,431649            |
| 135         | 1030,41             | 3,3124              | 0,020449            |
| 136         | 734,41              | 53,5824             | 0,413449            |
| 137         | 6872,41             | 139,7124            | 8,643600            |
| 138         | 4173,16             | 1,3924              | 0,573049            |
| 139         | 4502,41             | 1,7424              | 0,431649            |
| 140         | 237,16              | 53,5824             | 2,073600            |

| Fortsetzung | $(x_i - \bar{x})^2$ | $(y_i - \bar{y})^2$ | $(z_i - \bar{z})^2$ |
|-------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 141         | 237,16              | 53,5824             | 1,537600            |
| 142         | 4502,41             | 10,1124             | 0,915849            |
| 143         | 1883,56             | 86,8624             | 1,537600            |
| 144         | 488,41              | 14,5924             | 0,294849            |
| 145         | 3648,16             | 117,0724            | 5,017600            |
| 146         | 3648,16             | 139,7124            | 8,065600            |
| 147         | 2218,41             | 1,7424              | 0,413449            |
| 148         | 20192,41            | 187,1424            | 4,243600            |
| 149         | 5685,16             | 151,7824            | 8,643600            |
| 150         | 146,41              | 177,4224            | 5,017600            |
| 151         | 2460,16             | 11,0224             | 0,294849            |
| 152         | 5565,16             | 0,1024              | 0,915849            |
| 153         | 2294,41             | 117,0724            | 8,643600            |
| 154         | 1989,16             | 7,9524              | 0,431649            |
| 155         | 8,41                | 69,2224             | 0,294849            |
| 156         | 1082,41             | 77,7924             | 0,196249            |
| 157         | 237,16              | 69,2224             | 1,081600            |
| 158         | 2798,41             | 128,1424            | 4,161600            |
| 159         | 29,16               | 139,7124            | 0,552049            |
| 160         | 13712,41            | 160,7824            | 4,665600            |
| 161         | 10588,41            | 250,2724            | 13,987600           |
| 162         | 21141,16            | 219,6224            | 8,643600            |
| 163         | 4956,16             | 205,0624            | 3,027600            |
| 164         | 11642,41            | 28,3024             | 4,579600            |
| 165         | 10424,41            | 2,8224              | 1,345600            |
| 166         | 8630,41             | 117,0724            | 8,065600            |
| 167         | 4173,16             | 2,8224              | 0,294849            |
| 168         | 29,16               | 39,9424             | 2,371600            |
| 169         | 1772,41             | 39,9424             | 0,294849            |
| 170         | 2460,16             | 26,8324             | 0,127449            |
| 171         | 108,16              | 18,6624             | 0,196249            |
| 172         | 1989,16             | 5,3824              | 0,020449            |
| 173         | 524,41              | 61,1524             | 6,451600            |
| 174         | 8,41                | 14,5924             | 1,081600            |
| 175         | 9428,41             | 0,6724              | 1,123600            |

| Fortsetzung | $(x_i - \bar{x})^2$ | $(y_i - \bar{y})^2$ | $(z_i - \bar{z})^2$ |
|-------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 176         | 5944,41             | 58,9824             | 2,755600            |
| 177         | 6872,41             | 128,1424            | 2,371600            |
| 178         | 384,16              | 18,6624             | 0,024649            |
| 179         | 5944,41             | 32,2624             | 3,841600            |
| 180         | 1436,41             | 106,5024            | 0,059049            |
| Summe       | 986141,34           | 33330,8020          | 445,347561          |

| Serum Nr. | $(x_1 - \bar{x}) : (y_1 - \bar{y})$ | $(x_1 - \bar{x}) \cdot (z_1 - \bar{z})$ |
|-----------|-------------------------------------|-----------------------------------------|
| 1         | - 960,128                           | + 108,8222                              |
| 2         | - 1165,128                          | + 38,7247                               |
| 3         | - 660,528                           | + 45,8172                               |
| 4         | - 21,488                            | - 0,1938                                |
| 5         | - 442,128                           | + 44,8772                               |
| 6         | - 497,028                           | + 77,6097                               |
| 7         | - 1352,128                          | + 66,0647                               |
| 8         | - 47,328                            | + 9,0372                                |
| 9         | - 277,428                           | + 24,3697                               |
| 10        | + 269,872                           | + 34,0572                               |
| 11        | - 21,828                            | - 1,3803                                |
| 12        | + 111,872                           | + 10,4272                               |
| 13        | - 3285,828                          | + 413,0847                              |
| 14        | - 5642,028                          | + 209,5947                              |
| 15        | - 6242,528                          | + 131,4822                              |
| 16        | - 131,328                           | - 4,2528                                |
| 17        | + 76,472                            | + 0,3397                                |
| 18        | - 1326,328                          | + 236,0822                              |
| 19        | - 131,328                           | + 56,0272                               |
| 20        | - 1238,628                          | + 391,1247                              |
| 21        | - 348,028                           | + 91,5397                               |
| 22        | - 680,028                           | + 273,4047                              |
| 23        | - 56,628                            | + 53,3647                               |
| 24        | - 122,728                           | + 23,4347                               |
| 25        | - 33,728                            | + 17,7072                               |
| 26        | - 5232,828                          | + 297,8497                              |
| 27        | + 81,972                            | + 22,1697                               |
| 28        | - 223,728                           | + 36,9122                               |
| 29        | + 62,172                            | + 92,1747                               |
| 30        | + 372,372                           | + 40,4547                               |
| 31        | - 1501,478                          | + 511,1447                              |
| 32        | - 786,428                           | - 1,8103                                |
| 33        | + 5,372                             | + 6,6597                                |
| 34        | - 5343,728                          | + 305,8172                              |
| 35        | + 4,872                             | - 1,5603                                |

| Fortsetzung | $(x_1 - \bar{x}) \cdot (y_1 - \bar{y})$ | $(x_1 - \bar{x}) \cdot (z_1 - \bar{z})$ |
|-------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| 36          | - 423,828                               | + 129,8697                              |
| 37          | + 37,772                                | + 3,2447                                |
| 38          | + 108,272                               | + 42,1372                               |
| 39          | + 18,272                                | + 54,6447                               |
| 40          | - 586,228                               | + 97,0547                               |
| 41          | + 33,872                                | - 3,5478                                |
| 42          | + 19,372                                | - 1,0353                                |
| 43          | + 13,272                                | - 3,2403                                |
| 44          | - 494,228                               | + 180,5047                              |
| 45          | - 752,328                               | + 178,0947                              |
| 46          | + 28,072                                | + 10,3697                               |
| 47          | - 148,928                               | + 15,0897                               |
| 48          | - 842,528                               | + 94,2872                               |
| 49          | - 1035,828                              | + 146,3697                              |
| 50          | - 1447,828                              | + 184,5597                              |
| 51          | - 400,428                               | + 20,1122                               |
| 52          | - 336,128                               | + 5,7772                                |
| 53          | - 674,928                               | + 74,7522                               |
| 54          | + 131,472                               | + 37,8972                               |
| 55          | + 60,672                                | + 2,4672                                |
| 56          | - 5638,528                              | + 462,8197                              |
| 57          | - 712,028                               | + 34,1547                               |
| 58          | - 655,428                               | + 60,3897                               |
| 59          | - 1511,478                              | + 146,5497                              |
| 60          | - 6233,728                              | + 464,5447                              |
| 61          | + 36,672                                | + 7,2672                                |
| 62          | - 1447,378                              | + 219,3647                              |
| 63          | - 159,528                               | + 0,8772                                |
| 64          | + 201,372                               | + 36,5722                               |
| 65          | + 779,072                               | - 77,5453                               |
| 66          | - 1017,328                              | + 135,6147                              |
| 67          | - 1216,728                              | + 276,2397                              |
| 68          | + 250,272                               | + 37,8972                               |
| 69          | - 102,128                               | + 6,6872                                |
| 70          | - 533,628                               | + 46,8747                               |

| Fortsetzung | $(x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})$ | $(x_i - \bar{x}) \cdot (z_i - \bar{z})$ |
|-------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| 71          | - 539,628                               | + 37,2297                               |
| 72          | - 284,928                               | + 57,7647                               |
| 73          | - 1645,928                              | + 384,2922                              |
| 74          | - 498,328                               | + 131,0722                              |
| 75          | + 58,422                                | + 37,1397                               |
| 76          | - 494,328                               | + 59,5397                               |
| 77          | + 11,072                                | + 46,9522                               |
| 78          | + 48,222                                | + 14,6547                               |
| 79          | - 5936,128                              | + 577,0072                              |
| 80          | + 123,172                               | + 20,6647                               |
| 81          | - 1191,528                              | + 205,2947                              |
| 82          | - 2942,928                              | + 327,4122                              |
| 83          | - 2475,928                              | + 335,9447                              |
| 84          | - 378,378                               | + 53,3247                               |
| 85          | - 3920,728                              | + 364,1997                              |
| 86          | + 153,972                               | + 35,8722                               |
| 87          | + 99,372                                | + 52,2522                               |
| 88          | - 98,928                                | - 3,5953                                |
| 89          | - 777,128                               | + 48,4822                               |
| 90          | - 201,628                               | + 20,5797                               |
| 91          | - 287,928                               | + 15,1497                               |
| 92          | + 170,772                               | + 14,6697                               |
| 93          | - 23,328                                | - 0,3078                                |
| 94          | - 679,428                               | + 68,7447                               |
| 95          | - 387,228                               | + 12,8547                               |
| 96          | + 77,422                                | + 14,6547                               |
| 97          | - 1,328                                 | + 27,0197                               |
| 98          | - 208,828                               | - 35,0353                               |
| 99          | + 10,672                                | - 2,7753                                |
| 100         | - 923,878                               | + 128,8747                              |
| 101         | - 752,928                               | + 92,1072                               |
| 102         | - 16,928                                | - 50,6253                               |
| 103         | - 4051,328                              | + 312,1197                              |
| 104         | - 215,528                               | - 42,4553                               |
| 105         | - 530,928                               | + 66,7347                               |

| Fortsetzung | $(x_1 - \bar{x}) \cdot (y_1 - \bar{y})$ | $(x_1 - \bar{x}) \cdot (z_1 - \bar{z})$ |
|-------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| 106         | - 1411,128                              | + 114,8022                              |
| 107         | + 3,872                                 | + 11,5797                               |
| 108         | - 3392,928                              | + 263,1447                              |
| 109         | - 409,978                               | + 106,0347                              |
| 110         | - 1127,628                              | + 118,5822                              |
| 111         | + 97,672                                | + 65,5497                               |
| 112         | - 898,128                               | + 61,4547                               |
| 113         | - 626,478                               | + 37,2297                               |
| 114         | + 160,272                               | + 35,5047                               |
| 115         | - 15,428                                | - 2,1953                                |
| 116         | - 71,928                                | + 10,4922                               |
| 117         | - 91,728                                | - 0,5928                                |
| 118         | - 193,228                               | + 198,7797                              |
| 119         | - 335,478                               | + 23,2947                               |
| 120         | + 92,272                                | + 6,6722                                |
| 121         | - 843,028                               | + 161,7447                              |
| 122         | - 120,428                               | - 27,0278                               |
| 123         | - 2280,828                              | + 324,4197                              |
| 124         | - 794,728                               | + 193,5097                              |
| 125         | - 143,528                               | + 8,3622                                |
| 126         | - 861,228                               | + 207,8622                              |
| 127         | + 34,122                                | + 4,3192                                |
| 128         | - 625,328                               | + 94,1222                               |
| 129         | - 778,128                               | + 108,8022                              |
| 130         | - 65,928                                | + 21,0822                               |
| 131         | - 161,728                               | + 7,3872                                |
| 132         | + 144,172                               | + 9,6747                                |
| 133         | - 149,328                               | + 11,0772                               |
| 134         | - 45,628                                | + 44,0847                               |
| 135         | + 58,422                                | - 4,5903                                |
| 136         | + 198,372                               | - 17,4253                               |
| 137         | - 979,878                               | + 243,9747                              |
| 138         | - 76,228                                | + 48,9022                               |
| 139         | + 88,572                                | + 44,0847                               |
| 140         | - 112,728                               | + 22,2222                               |

| Fortsetzung | $(x_1 - \bar{x}) \cdot (y_1 - \bar{y})$ | $(x_1 - \bar{x}) \cdot (z_1 - \bar{z})$ |
|-------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| 141         | - 112,728                               | + 19,1422                               |
| 142         | - 213,378                               | + 64,2147                               |
| 143         | - 404,488                               | + 53,9462                               |
| 144         | + 84,422                                | - 12,0003                               |
| 145         | - 653,528                               | + 135,4772                              |
| 146         | - 713,928                               | + 171,7172                              |
| 147         | + 62,172                                | - 30,2853                               |
| 148         | - 1943,928                              | + 292,2997                              |
| 149         | - 928,928                               | + 221,9022                              |
| 150         | + 161,172                               | - 27,1403                               |
| 151         | + 164,672                               | - 26,9328                               |
| 152         | + 23,872                                | + 71,3922                               |
| 153         | - 518,278                               | + 140,9697                              |
| 154         | + 125,772                               | + 29,3022                               |
| 155         | - 24,128                                | + 1,5747                                |
| 156         | - 290,178                               | + 14,5747                               |
| 157         | - 128,128                               | + 16,0622                               |
| 158         | - 598,828                               | + 108,0747                              |
| 159         | - 63,828                                | + 4,0122                                |
| 160         | - 1484,828                              | + 252,5847                              |
| 161         | - 1627,878                              | + 385,1547                              |
| 162         | - 2154,828                              | + 427,9122                              |
| 163         | - 1008,128                              | + 122,7072                              |
| 164         | - 574,028                               | + 231,2297                              |
| 165         | - 171,528                               | + 118,1297                              |
| 166         | - 1005,178                              | + 264,1147                              |
| 167         | - 108,528                               | - 35,0778                               |
| 168         | - 34,128                                | + 8,3322                                |
| 169         | + 266,072                               | - 22,8603                               |
| 170         | - 256,928                               | + 17,7072                               |
| 171         | - 44,928                                | + 4,6072                                |
| 172         | + 103,472                               | - 6,3778                                |
| 173         | - 179,078                               | + 58,2347                               |
| 174         | - 11,078                                | + 3,0247                                |
| 175         | + 79,622                                | + 102,6347                              |

| Fortsetzung | $(x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})$ | $(x_i - \bar{x}) \cdot (z_i - \bar{z})$ |
|-------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| 176         | - 592,128                               | + 127,7547                              |
| 177         | - 938,428                               | + 127,9147                              |
| 178         | + 84,672                                | + 3,0772                                |
| 179         | - 437,928                               | + 150,8847                              |
| 180         | - 391,128                               | + 9,2097                                |
| Summe       | - 122347,110                            | + 16372,6335                            |

$$r_{xy} = \frac{\sum (x_i - \bar{x}) (y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 \sum (y_i - \bar{y})^2}} = - 0,67$$

$$r_{xz} = \frac{\sum (x_i - \bar{x}) (z_i - \bar{z})}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 \sum (z_i - \bar{z})^2}} = + 0,78$$

Signifikanz der Differenz der Mittelwerte von  
Blutspendern ( $x_2$ ) und Fällen mit Hyperlipämie ( $x_1$ )

| Pat.<br>Nr. | Lauf.<br>Nr. | $x_1$ | $(x_1 - \bar{x}_1)$ | $(x_1 - \bar{x}_1)^2$ |
|-------------|--------------|-------|---------------------|-----------------------|
| 59          | 1            | 5,9   | + 0,7               | 0,49                  |
| 160         | 2            | 6,2   | + 1,0               | 1,00                  |
| 159         | 3            | 6,0   | + 0,8               | 0,64                  |
| 157         | 4            | 6,2   | + 1,0               | 1,00                  |
| 155         | 5            | 6,1   | + 0,9               | 0,81                  |
| 143         | 6            | 6,0   | + 0,8               | 0,64                  |
| 141         | 7            | 6,9   | + 1,7               | 2,89                  |
| 140         | 8            | 7,2   | + 2,0               | 4,00                  |
| 134         | 9            | 6,7   | + 1,5               | 2,25                  |
| 106         | 10           | 5,8   | + 0,6               | 0,36                  |
| 105         | 11           | 6,3   | + 1,1               | 1,21                  |
| 104         | 12           | 6,2   | + 1,0               | 1,00                  |
| 92          | 13           | 15,5  | + 10,3              | 106,09                |
| 76          | 14           | 5,7   | + 0,5               | 0,25                  |
| 72          | 15           | 5,7   | + 0,5               | 0,25                  |
| 64          | 16           | 6,9   | + 1,7               | 2,89                  |
| 45          | 17           | 5,8   | + 0,6               | 0,36                  |
| 44          | 18           | 5,9   | + 0,7               | 0,49                  |
| 43          | 19           | 6,0   | + 0,8               | 0,64                  |
| 42          | 20           | 6,5   | + 1,3               | 1,69                  |
| 1           | 21           | 2,7   | - 2,5               | 6,25                  |
| 7           | 22           | 4,4   | - 0,8               | 0,64                  |

Fortsetzung

| Pat.<br>Nr. | Lauf.<br>Nr. | $x_1$ | $(x_1 - \bar{x}_1)$ | $(x_1 - \bar{x}_1)^2$ |
|-------------|--------------|-------|---------------------|-----------------------|
| 15          | 23           | 3,8   | - 1,4               | 1,96                  |
| 6           | 24           | 4,3   | - 0,9               | 0,81                  |
| 3           | 25           | 3,7   | - 1,5               | 2,25                  |
| 4           | 26           | 3,2   | - 2,0               | 4,00                  |
| 5           | 27           | 4,2   | - 1,0               | 1,00                  |
| 83          | 28           | 4,6   | - 0,6               | 0,36                  |
| 117         | 29           | 4,1   | - 1,1               | 1,21                  |
| 108         | 30           | 4,8   | - 0,4               | 0,16                  |
| 115         | 31           | 4,9   | - 0,3               | 0,09                  |
| 62          | 32           | 5,3   | + 0,1               | 0,01                  |
| 97          | 33           | 5,1   | - 0,1               | 0,01                  |
| 135         | 34           | 5,6   | + 0,4               | 0,16                  |
| 54          | 35           | 4,2   | - 1,0               | 1,00                  |
| 149         | 36           | 4,0   | - 1,2               | 1,44                  |
| 46          | 37           | 5,6   | + 0,4               | 0,16                  |
| 69          | 38           | 4,5   | - 0,7               | 0,49                  |
| 78          | 39           | 3,1   | - 2,1               | 4,41                  |
| 74          | 40           | 3,3   | - 1,9               | 3,61                  |
| 90          | 41           | 5,0   | - 0,2               | 0,04                  |
| 47          | 42           | 5,6   | + 0,4               | 0,16                  |
| 145         | 43           | 4,4   | - 0,8               | 0,64                  |
| 67          | 44           | 4,1   | - 1,1               | 1,21                  |
| 152         | 45           | 4,4   | - 0,8               | 0,64                  |
| 99          | 46           | 5,1   | - 0,1               | 0,01                  |
| 144         | 47           | 4,8   | - 0,4               | 0,16                  |
| 63          | 48           | 5,3   | + 0,1               | 0,01                  |
| 52          | 49           | 4,6   | - 0,6               | 0,36                  |
| 48          | 50           | 5,1   | - 0,1               | 0,01                  |
| 161         | 51           | 4,4   | - 0,8               | 0,64                  |
| 60          | 52           | 4,4   | - 0,8               | 0,64                  |
| 61          | 53           | 5,1   | - 0,1               | 0,01                  |
| 50          | 54           | 4,8   | - 0,4               | 0,16                  |

Fortsetzung

| Pat.<br>Nr. | Lauf.<br>Nr. | $x_1$ | $(x_1 - \bar{x}_1)$ | $(x_1 - \bar{x}_1)^2$ |
|-------------|--------------|-------|---------------------|-----------------------|
| 147         | 55           | 4,4   | - 0,8               | 0,64                  |
| 51          | 56           | 4,8   | - 0,4               | 0,16                  |
| 70          | 57           | 4,3   | - 0,9               | 0,81                  |
| 93          | 58           | 4,1   | - 1,1               | 1,21                  |
| 53          | 59           | 4,4   | - 0,8               | 0,64                  |
| 162         | 60           | 4,9   | - 0,3               | 0,09                  |
| 158         | 61           | 4,4   | - 0,8               | 0,64                  |
|             |              |       | + 30,9              |                       |
| Summe       | 61           | 317,3 | - 30,8              | 167,85                |

$$\bar{x}_1 = \frac{317,3}{61} = 5,20$$

$$\bar{s}_1^2 = \frac{167,85}{61} = 0,0458$$

Als Vergleichsreihe wurden die Messergebnisse von 26 Blutspendern, die zur Ermittlung der Merckotest-Normalwerte untersucht wurden, verwendet.

$$\bar{x}_2 = 4,31$$

$$\bar{s}_2^2 = 0,0163$$

Differenz der Mittelwerte:  $D = 0,89$

Mittlerer Fehler der Differenz:  $s_D = \sqrt{\bar{s}_1^2 - \bar{s}_2^2} = 0,249$

Krankengut  
=====

| Pat. Nr. | Name   | Alt. | Geschl. | Stat. | Diagnose                             | SChE U/ml                                            |
|----------|--------|------|---------|-------|--------------------------------------|------------------------------------------------------|
|          |        |      |         | Zi.   |                                      |                                                      |
| 1        | H.St.  | 26   | m       | NbII  | Hepatitis epidemica                  | 2,7 2,8 2,2                                          |
| 2        | M.Br.  | 21   | w       | NbII  | " "                                  | 3,2                                                  |
| 3        | J.Ba.  | 77   | w       | 139   | " "                                  | 3,7                                                  |
| 4        | U.Tr.  | 26   | m       | NbII  | " "                                  | 4,0                                                  |
| 5        | G.Ja.  | 49   | w       | NbII  | " "                                  | 4,2 3,9 4,3<br>2,9 3,6 3,9<br>3,0 3,8 3,1<br>4,4 5,3 |
| 6        | K.Se.  | 53   | m       | NbII  | " "                                  | 4,3                                                  |
| 7        | H.Fl.  | 28   | m       | NbII  | " "                                  | 4,7 4,4 4,0<br>2,6 2,7                               |
| 8        | H.Ack. | 18   | m       | NbII  | " "                                  | 6,3 6,1 6,1<br>4,6 4,9 4,8                           |
| 9        | W.Ja.  | 30   | m       | NbII  | " "                                  | 1,9 2,1 1,7<br>1,6 1,9 2,2<br>2,9 3,1 3,4            |
| 10       | H.Sch. | 25   | m       | NbII  | " "                                  | 3,8                                                  |
| 11       | L.Ro.  | 31   | m       | 254   | " "                                  | 3,9                                                  |
| 12       | G.St.  | 22   | w       | 136   | " "                                  | 4,8                                                  |
| 13       | E. Bi. | 58   | w       | 150   | " "                                  | 5,3                                                  |
| 14       | H.Sch. | 18   | w       | NbII  | " "m                                 | 4,3                                                  |
| 15       | H. Me. | 34   | m       | 236   | " "                                  | 3,8                                                  |
| 16       | J.Ge.  | 47   | m       | NbII  | Chronische Hepatitis                 | 4,1                                                  |
| 17       | A. Lo. | 27   | m       | 225   | " "                                  | 2,8                                                  |
| 18       | K.Vö.  | 46   | m       | 205   | Chron. Hepat., normochrome<br>Anämie | 2,2                                                  |
| 19       | A.Ro.  | 64   | m       | 208   | Chronische Hepatitis                 | 2,1                                                  |
| 20       | H.Be.  | 44   | w       | 105   | Chron.Hepat. mit Übergang in Cirrh.  | 3,0                                                  |
| 21       | G. Br. | 23   | m       | amb.  | " " " " " "                          | 2,9                                                  |
| 22       | W.Se.  | 70   | m       | 310   | " " " " " "                          | 2,8                                                  |
| 23       | F.Ca.  | 60   | m       | 252   | " " " " " "                          | 2,7                                                  |
|          |        |      |         |       | Diabetes mellitus                    | 2,7                                                  |

| Pat. Nr. | Name   | Alt. | Geschl. | Stat. | Diagnose                             | SCHe U/ml   |
|----------|--------|------|---------|-------|--------------------------------------|-------------|
|          |        |      |         | Zi.   |                                      |             |
| 24       | F.Gl.  | 42   | m       | 232   | Chron. Hepat. mit Übergang in Cirrh. | 2,5         |
| 25       | H.Ma.  | 36   | m       | 252   | " " " " " "                          | 2,1         |
| 26       | G.Ra.  | 54   | m       | 253   | " " " " " "                          | 1,8         |
| 27       | A.Ha.  | 62   | m       | 254   | Lebercirrhose                        | 2,8         |
| 28       | M.No.  | 62   | w       | NbI   | "                                    | 2,8         |
| 29       | A.Neu. | 46   | w       | NbIII | Pericardit.constr., Cirrh.cardiac    |             |
|          |        |      |         |       | Diabetes mellitus                    | 2,5 2,7     |
| 30       | F.Mi.  | 74   | m       | 254   | Lebercirrhose                        | 2,7         |
| 31       | G.Gö.  | 61   | w       | 104   | "                                    | 2,4         |
| 32       | E.Ke.  | 48   | m       | 327   | "                                    | 2,2         |
| 33       | M.Ut.  | 51   | m       | NbI   | Pigmentcirrhose, Diabetes mellitus   |             |
|          |        |      |         |       | Hämosiderose                         | 2,1         |
| 34       | F.St.  | 83   | m       | 235   | Lebercirrhose, prim. Leberca.        | 2,0         |
| 35       | F.Sch. | 45   | m       | 252   | Lebercirrh., subak.bisa akute Leber- |             |
|          |        |      |         |       | dystrophie                           | 2,0         |
| 36       | M.Sz.  | 51   | w       | 150   | Lebercirrhose                        | 1,9 1,8 1,7 |
|          |        |      |         |       |                                      | 1,5         |
| 37       | H.Eh.  | 46   | w       | 139   | Lebercirrhose                        | 1,5         |
| 38       | D.Kl.  | 52   | m       | 326   | Lebercirrhose                        | 1,4         |
| 39       | D.Sa.  | 41   | m       | 254   | Lebercirrhose                        | 1,2 1,3 1,1 |
|          |        |      |         |       |                                      | 1,4         |
| 40       | J.Gr.  | 79   | m       | NbIII | Lebercirrhose                        | 1,2         |
| 41       | E.Bo.  | 68   | w       | NbII  | Lebercirrhose                        | 0,9 0,7 0,7 |
|          |        |      |         |       |                                      | 0,5 0,6 0,9 |
|          |        |      |         |       |                                      | 0,0         |
| 42       | D.Bl.  | 46   | m       | 320   | Diab. mell., Hyperlipämie,           |             |
|          |        |      |         |       | Leberepithelverfettung               | 6,5         |
| 43       | O.Mo.  | 44   | m       | NbII  | Fettleber, Hyperlipämie              | 6,0         |
| 44       | M.St.  | 61   | m       | 237   | Leberepithelverf., Hyperlip.         | 5,9         |
| 45       | G.Hö.  | 31   | m       | 233   | Chron. rezidiv. Pancreat., Leber-    |             |
|          |        |      |         |       | epthelverf., Hyperlipämie            | 5,8         |
| 46       | B.Fl.  | 52   | m       | 306   | Fettleber, lat. Diab. mell.          | 5,6         |
| 47       | A.Kr.  | 41   | m       | 123   | Leberepithelverf., Hyperlip.         | 5,6         |
| 48       | C.Kl   | 66   | w       | 138   | Fettleber, lat.Diab. mell.           | 5,1         |

| Pat. Nr. | Name   | Alt. | Geschl. | Stat. Zi. | Diagnose                             | SCHe U/ml |
|----------|--------|------|---------|-----------|--------------------------------------|-----------|
| 49       | H.Ku.  | 38   | m       | 320       | Leberepithelverf., Hypotonie         | 4,8       |
| 50       | K.Mo.  | 75   | m       | 305       | Fettleber, atroph. Gastritis         | 4,8       |
| 51       | W.Be.  | 39   | m       | 252       | Chron. Pancreat., Fettleber          | 4,8       |
| 52       | J.Di.  | 37   | m       | 252       | Diab. mell., Fettl., atroph.Gastr.   | 4,6       |
| 53       | H.Söh. | 45   | m       | 254       | Fettleber                            | 4,4       |
| 54       | E.Di.  | 28   | m       | 254       | Leberepithelverfettung               | 4,2       |
| 55       | A.Wo.  | 58   | m       | 225       | Cholelith., Cholang., Fettleber      | 2,7       |
| 56       | M.Pu.  | 45   | w       | 109       | Kollagenose (Lup. erythem.?), Fettl. | 1,8       |
| 57       | W.Oe.  | 48   | m       | 226       | Chron. Hepat. m. Überg. in Cirrhose  | 3,0       |
| 58       | M.Le.  | 46   | w       | 111       | V. a. Leberschaden                   | 4,8       |
| 59       | H.Di.  | 42   | m       | 226       | Lumbago-Syndrom, Hyperlipämie        | 5,9       |
| 60       | L.We.  | 64   | w       | 330       | Ulcus duod., Adipositas, Hyperton.   | 4,4       |
| 61       | S.An.  | 49   | m       | 305       | Atroph. Gastritis                    | 5,1       |
| 62       | F.Hu.  | 69   | m       | 226       | Adipositas, V.a. Fettleber           | 5,3       |
| 63       | I.Mu   | 25   | w       | 105       | Adipositas, V.a. Fettleber           | 5,3       |
| 64       | N.Ko.  | 41   | m       | 303       | Adipositas, V.a. Fettleber, Hyperl.  | 6,9       |
| 65       | P.Ha.  | 29   | m       | 252       | Posthepatit. Hyperbilirubinämie      | 5,6       |
| 66       | H.Ko.  | 20   | m       | 234       | Dubin-Johnson-Syndrom                | 3,7       |
| 67       | P.Sch. | 71   | m       | 254       | Akute Pncreatitis                    | 4,1       |
| 68       | C.Fe.  | 22   | w       | 129       | Cholelithiasis                       | 4,7       |
| 69       | M.Kl   | 63   | w       | 156       | Ak.Pancrat., Cholelith., Adipositas  | 4,5       |
| 70       | M.Sch. | 56   | w       | 325       | Cholelithiasis, lat.Diab.mell.       | 4,3       |
| 71       | F.St.  | 57   | w       | 104       | Cholelith., Chron.Harnwegsinfekt     | 3,1       |
| 72       | E.Gö.  | 70   | w       | 135       | Cholelith., Cholangitis              | 5,7       |
| 73       | C.Pr.  | 27   | w       | 137       | Ak. Cholangit. mit Cholestase        | 4,9       |
| 74       | I.Fr.  | 34   | w       | NbII      | Verschlußikterus, Chron.Cholicyst.   | 3,3       |
| 75       | K.Ha.  | 72   | m       | NbII      | Verschlußikt., Cholelith., Diab.mel. | 2,0       |
| 76       | K.En.  | 44   | m       | 234       | Cholangit. n. Cholecystektomie       | 5,7       |
| 77       | K.Er.  | 43   | w       | NbII      | Chron. Cholangit. n. Cholecystekt.   | 5,0       |
| 78       | R.Si.  | 67   | m       | 303       | Cholangit. n. Cholecystektomie       | 3,1       |
| 79       | M.Be.  | 56   | w       | 138       | Chron.Cholecystitis (ak. Schub)      | 2,8       |
| 80       | H.Vi.  | 19   | w       | 139       | Chron.Cholecystit., Cholelith.       | 2,6       |
| 81       | A.Ke.  | 67   | m       | NbII      | Allseit. Herzvergrößerg. Diab.mell.  | 5,0       |

| Pat. Nr. | Name  | Alt. | Geschl. | Stat. | Zi.                                                | Diagnose | SChE U/ml |
|----------|-------|------|---------|-------|----------------------------------------------------|----------|-----------|
| 82       | H.Kö. | 62   | w       | 126   | Cor pulmonale, Interst.idiop.Lungenfi              | 4,8      |           |
| 83       | M.Lo. | 47   | w       | 139   | Dekomp. Herzinsuff., Adipositas                    | 4,6      |           |
| 84       | M.Kn. | 55   | m       | NbII  | Dekomp. Herzinsuff., lat.Diab.mell.                | 4,2      |           |
| 85       | B.Pa. | 74   | m       | 248   | Dekomp. Herzinsuff., Diab.mell.                    | 3,5      |           |
| 86       | G.He. | 65   | m       | 253   | Allseit. Herzvergrößerg., Red.AZ                   | 3,0      |           |
| 87       | E.Mü. | 46   | w       | 138   | Dekomp. Herzinsuff., Chron.Nierenins.              | 2,7      |           |
| 88       | K.Oe. | 83   | m       | 251   | Cor pulmonale, Emphysebronchitis                   | 2,5      |           |
| 89       | S.Re. | 81   | w       | 135   | Dekomp. Herzinsuff., red.AZ                        | 1,5      |           |
| 90       | J.Dr. | 26   | m       | NbII  | Zust. n. ak. Niereninsuff. (CCl <sub>4</sub> )     | 5,0      |           |
| 91       | C.Pf. | 50   | w       | NbII  | Zust. n. nephrot. Syndrom                          | 5,1      |           |
| 92       | K.Gs. | 35   | m       | NbII  | Nephrotisches Syndrom                              | 15,5     |           |
| 93       | M.Et. | 54   | m       | NbII  | Hydronephrose beiders., Nephrolith.                | 4,1      |           |
| 94       | G.Ka. | 36   | m       | 204   | Chron. interstit. Nephritis                        | 2,9      |           |
| 95       | K.Ri. | 43   | m       | NbII  | Chron. Glomerulonephritis                          | 4,7      |           |
| 96       | R.Fi. | 60   | m       | 252   | Chron. Nephrit., Diab.mell.                        | 2,8      |           |
| 97       | E.St. | 53   | w       | 127   | Chron. Pyelonephritis                              | 5,1      |           |
| 98       | A.Et. | 19   | w       | NbII  | Chron. Glomerulonephritis                          | 2,8      |           |
| 99       | L.We. | 39   | w       | NbII  | Chron. Pyelonephritis                              | 5,1      |           |
| 100      | G.Ka. | 56   | m       | 303   | Glomerulosklerose, Diab.mell.                      | 3,5      |           |
| 101      | H.Me. | 25   | m       | NbII  | Chron. Glomerulonephritis                          | 2,0      |           |
| 102      | W.Ei. | 32   | m       | NbII  | Chron.Glomerulonephritis                           | 3,4      |           |
| 103      | H.Sp. | 26   | m       | NbII  | Chron. Glomerulonephr., Nierentrans-<br>plantation | 1,6      |           |
| 104      | L.Di. | 56   | w       | 123   | Cholangitis, Adipositas                            | 6,2      |           |
| 105      | A.Bö. | 28   | m       | 223   | V.a. Lymphogranulomatose, Hyperlip.                | 6,3      |           |
| 106      | G.He. | 42   | m       | NbIII | V.a. Lymphogranulomatose, Hyperlip.                | 5,8      |           |
| 107      | A.Fi. | 40   | m       | NbI   | Chron. Myelose                                     | 5,5      |           |
| 108      | B.Kn. | 61   | w       | NbI   | Chron. lymphat. Leukämie                           | 4,8      |           |
| 109      | S.Se. | 22   | w       | 109   | Chron. Myelose                                     | 4,6      |           |
| 110      | F.Fi. | 54   | w       | 109   | Retothelsarkom                                     | 4,5      |           |
| 111      | F.Ma. | 69   | m       | 208   | Chron. Myelose                                     | 4,3      |           |
| 112      | G.Pf. | 56   | m       | NbI   | Chron. lymphat. Leukämie                           | 2,0      |           |
| 113      | J.Ka. | 69   | m       | 226   | Akute aleukäm. Myelose                             | 1,9      |           |
| 114      | E.Le. | 37   | m       | NbI   | Akute Stammzell-Leukämie                           | 1,4      |           |

| Pat. Nr. | Name   | Alt. | Geschl. | Stat. | Zi.                                                                | Diagnose     | SChE U/ml |
|----------|--------|------|---------|-------|--------------------------------------------------------------------|--------------|-----------|
| 115      | H.Ho.  | 56   | m       | 205   | Stenos.                                                            | Ösophagusca. | 4,9       |
| 116      | E.SCh. | 41   | w       | NbIII | Dissem. papill. Ca. bei unbek. Primärherd im O-lappen d. li. Lunge |              | 4,5       |
| 117      | A.Ke.  | 57   | w       | 304   | Mammaca.                                                           |              | 4,1       |
| 118      | F.Li.  | 66   | w       | 129   | Lungenmetast. n. Op. Hypernephrom                                  |              |           |
|          |        |      |         |       | Diabetes mellitus                                                  |              | 4,1       |
| 119      | R.Dö.  | 55   | m       | 204   | Wenig differenz. Ca. im ob. Mediast.                               |              | 3,5       |
| 120      | A.Sch. | 37   | m       | NbI   | Malignes Melanom                                                   |              | 3,2       |
| 121      | M.Ka.  | 43   | w       | 150   | Pancreaskopfca., Verschlusßikterus                                 |              | 3,0       |
| 122      | A. Li. | 78   | w       | 135   | Lebermetast. eines Mammaca.                                        |              | 2,5       |
| 123      | B.Kü.  | 79   | w       | NbII  | Prim. Gallemblassenca., Verschlusßikter.                           |              | 2,4       |
| 124      | J.Un.  | 59   | m       | NbIII | Bronchialca.                                                       |              | 2,4       |
| 125      | A.Na.  | 72   | m       | NbII  | V.a. Pancreasneoplasma, Diab.mell.                                 |              | 2,3       |
| 126      | H.St.  | 53   | m       | NbII  | Pancreaskopfca., Verschlusßikterus                                 |              | 2,3       |
| 127      | H.We.  | 42   | w       | NbII  | Rectumca.                                                          |              | 2,1       |
| 128      | J.Kr.  | 57   | m       | 252   | Magenca.                                                           |              | 1,9       |
| 129      | M.Le.  | 44   | w       | 154   | Antrumca. mit Metast. in Netz u. Pancr.                            |              | 1,9       |
| 130      | M.En.  | 51   | w       | NbII  | Blasenca.                                                          |              | 1,9       |
| 131      | M.Ho.  | 53   | m       | 205   | Bronchialca.                                                       |              | 1,1       |
| 132      | M.Ga.  | 38   | w       | 135   | Bauchfellkarzinose                                                 |              | 0,1       |
| 133      | R.Sch. | 63   | m       | NbIII | Bronchialca.                                                       |              | 0,0       |
| 134      | A.Ru.  | 71   | w       | NbI   | Diabetes mellitus, Hyperlipämie                                    |              | 6,7       |
| 135      | L.Bi.  | 24   | w       | 136   | Adipositas, Diab.mell., Hyperlip.                                  |              | 5,6       |
| 136      | G.He.  | 44   | m       | NbI   | Diabetes mellitus                                                  |              | 5,4       |
| 137      | O.Bi.  | 71   | m       | Isot. | Hyperthyreose, Diab.mellitus                                       |              | 4,5       |
| 138      | S.Ch.  | 37   | m       | 252   | Diabetes mellitus                                                  |              | 3,7       |
| 139      | B.St.  | 70   | m       | 252   | Diabetes mellitus                                                  |              | 3,2       |
| 140      | J.Kr.  | 27   | m       | 252   | Essentielle Hyperton., Hyperlipämie                                |              | 7,2       |
| 141      | M.Ha.  | 16   | m       | 233   | Adipositas                                                         |              | 6,9       |
| 142      | H.Cz.  | 20   | m       | 254   | Adipositas                                                         |              | 6,5       |
| 143      | A.Ma.  | 67   | w       | 135   | Adipositas                                                         |              | 6,0       |
| 144      | A.Fr.  | 38   | m       | NbIII | Adipositas, Essentiell.Hypertonie                                  |              | 4,8       |
| 145      | K.Be.  | 62   | m       | 237   | Adipositas                                                         |              | 4,4       |
| 146      | H.Mu.  | 36   | w       | 111   | Chron. Toxoplasmose                                                |              | 2,9       |

| Pat. Nr. | Name   | Alt. | Geschl. | Stat. Zi. | Diagnose                                          | SChE U/ml |
|----------|--------|------|---------|-----------|---------------------------------------------------|-----------|
| 147      | E.Ho.  | 43   | m       | 232       | Exokrine Pancreasinsuffizienz                     | 4,4       |
| 148      | C.Kr.  | 34   | w       | 303       | Colon spasticum                                   | 3,4       |
| 149      | H.Wa.  | 74   | m       | 254       | Essentiell. Hypertonie                            | 4,0       |
| 150      | R.Sch. | 20   | w       | NbI       | Anämie mit hämolyt. Komponente                    | 1,4       |
| 151      | I.Ta.  | 35   | w       | 104       | Prim.chron.Polyarthrit                            | 4,7       |
| 152      | O.Mü.  | 57   | m       | NbII      | Oberflächengastritis                              | 4,4       |
| 153      | K.Ro.  | 46   | m       | 232       | Herzinsuff., Hypersiderämie, Poly-<br>neuropathie | 4,9       |
| 154      | R.An.  | 32   | m       | 209       | Hämochromatose                                    | 3,9       |
| 155      | J.Re.  | 60   | m       | 223       | Chron.Pyelonephritis, Chron.atroph.<br>Gastritis  | 6,1       |
| 156      | M.Fi.  | 51   | m       | 235       | Myokardinfarkt                                    | 2,8       |
| 157      | M.Ne.  | 43   | w       | 136       | Hirsutismus, Hyperlipämie                         | 6,2       |
| 158      | M.St.  | 46   | m       | 303       | Colica mucosa, lat.Diab. mell.                    | 4,4       |
| 159      | W.Ma.  | 56   | m       | 307       | Kardiosklerose, lat.Diab.mell.,Hyperl.            | 6,0       |
| 160      | W.We.  | 26   | m       | 254       | Colon spast., Hyperacidität                       | 6,2       |
| 161      | P.Wa.  | 56   | m       | 244       | Oberflächengastritis                              | 4,4       |
| 162      | F.Fr.  | 69   | m       | 252       | Alkoholpolyneuritis                               | 4,9       |
| 163      | E.Bö.  | 58   | w       | 154       | Hyperthyreose                                     | 5,7       |

## LEBENS LAUF

Am 20.2.1942 wurde ich als 6. Kind des Waffenmeisters August Ansorg und seiner Ehefrau Martha, geb. Junggunst, in Coburg geboren.

Die Volksschule besuchte ich vom 2.9.1948 bis 17.7.1952 in Coburg.

Am 2.9.1952 trat ich in das Gymnasium Casimirianum Coburg ein, das ich am 19.7.1961 mit dem Abitur wieder verließ. Im Wintersemester 1961/62 wurde ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg für das Fach Medizin immatrikuliert. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich am 8.3.1963, die ärztliche Vorprüfung am 10.11.1964. Das Medizinstudium an der Universität Erlangen schloß ich am 22.2.1968 mit dem Staatsexamen ab.

Erlangen, den 11.3.1968

Rainer Ansorg





**Offsetdruck-Fotodruck**

---

**J. Hogl, 852 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990**

---